ARCHIV
FÜR
EXPERIMENTELLE PATHOLOGIE
UND
PHARMAKOLOGIE

HERAUSGEGEBEN VON

PROF. R. BOEHM IN LEIPZIG, PROF. E. BOSTRÖM IN GIESSEN, PROF. F. A. HOFFMANN IN LEIPZIG, PROF. F. HOFMEISTER IN WÜRZBURG, PROF. L. LICHTHEIM IN BERN, PROF. H. H. MEYER IN WIEN, PROF. B. NAUNYN IN BADEN-BADEN, PROF. F. PENZOLDT IN ERLANGEN, PROF. H. QUINCKE IN FRANKFURT A. M., PROF. L. RIESS IN BERLIN, PROF. O. SCHMIEDEBERG IN BADEN-BADEN, PROF. JUL. SCHREIBER IN KÖNIGSBERG, PROF. H. SCHULZ IN GREIFSWALD, PROF. R. THOMA IN HEIDELBERG.

REDIGIERT VON

Dr. B. NAUNYN UND **Dr. O. SCHMIEDEBERG**

PROF. EMER. DER INNEREN MEDIZIN IN BADEN-BADEN.

PROFESSOR DER PHARMAKOLOGIE IN BADEN-BADEN

89. Band

LEIPZIG
VERLAG VON F. C. W. VOGEL

ARCHIV

FÜR

EXPERIMENTELLE PATHOLOGIE

UND

PHARMAKOLOGIE

HERAUSGEGEBEN VON

PROF. R. BOEHM IN LEIPZIG, PROF. E. BOSTRÖM IN GIESSEN, PROF. F. A. HOFFMANN IN LEIPZIG, PROF. F. HOFMEISTER IN WÜRZBURG, PROF. L. LICHTHEIM IN BERN, PROF. H. H. MEYER IN WIEN, PROF. B. NAUNYN IN BADEN-BADEN, PROF. F. PENZOLDT IN ERLANGEN, PROF. H. QUINCKE IN FRANKFURT A. M., PROF. L. RIESS IN BERLIN, PROF. O. SCHMIEDEBERG IN BADEN-BADEN, PROF. JUL. SCHREIBER IN KÖNIGSBERG, PROF. H. SCHULZ IN GREIFSWALD, PROF. R. THOMA IN HEIDELBERG.

REDIGIERT VON

Dr. B. NAUNYN
PROF. EMER. DER INNEREN MEDIZIN
IN BADEN-BADEN

UND

Dr. O. SCHMIEDEBERG
PROF. DER PHARMAKOLOGIE
IN BADEN-BADEN

Neunundachtzigster Band

(Mit 25 Abbildungen und 41 Kurven)

LEIPZIG

VERLAG VON F. C. W. VOGEL

1921

Erstes und zweites Heft

Ausgegeben am 31. Januar 1921

Drittes und viertes Heft

Ausgegeben am 22. Februar 1921

Fünftes und sechstes Heft

Ausgegeben am 31. März 1921

I.

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Wien.

Die Wirkung des Kampfers auf das Wühlen des Froschventrikels.

(Ausgeführt mit Unterstützung der Fürst Liechtenstein-Spende.)

Von

A. Fröhlich und **M. Großmann.**

(Mit 6 Kurven im Text.)

S. de Boer (1) hat kürzlich eine neue Theorie des Kammerwühlens beim Frosche gegeben, die deshalb bemerkenswert ist, weil sie an Stelle der gewöhnlichen Auffassung dieses Phänomens eine nach Ansicht de Boers rein biologischer Denkungsart gemäßere setzt.

Ausgehend von der von ihm gefundenen Tatsache, daß jeder Froschventrikel, der eine Zeitlang blutleer geschlagen hat, durch elektrischen Einzelreiz in der A-V-Furche leicht in Wühlen zu versetzen ist, stellt de Boer fest, daß der elektrische Einzelreiz in einer eng umschriebenen Phase der Herzrevolution angreifen muß, um Wühlen hervorzurufen. Nur zu Beginn der reizbaren Periode, also nur unmittelbar nach Ablauf der Refraktärzeit ist dies möglich, während jeder später verabfolgte Extrareiz lediglich eine Extrasystole auslöst.

Auf die de Boersche Deutung dieser Erscheinung soll erst später eingegangen werden. Hier sei zunächst bloß festgestellt, daß wir de Boers Beobachtungen völlig bestätigen können.

Nun schien es uns wichtig, unsere bereits früher (2) begonnenen Untersuchungen über die Beeinflussung des Wühlens des Froschherzens durch Kampfer an der Hand der de Boerschen Befunde fortzusetzen und zu versuchen, womöglich zu weiteren Einblicken in die Natur der Kampferwirkung zu gelangen.

In unserer ersten Mitteilung (2) konnten wir, von den Versuchen Haberlandts (3) ausgehend, feststellen, daß durch entsprechend lange und starke faradische Reize in der A-V-Furche der Froschventrikel zum Wühlen gebracht werden kann, und daß dieses Wühlen unter Umständen den faradischen Reiz erheblich überdauert. Unter Kampfer-

wirkung sahen wir dieses Überdauern verschwinden: der Ventrikel geriet wohl bei gleicher Reizstärke in Wühlen, um aber fast unmittelbar nach Aufhören des faradischen Reizes seine geregelte Tätigkeit wieder aufzunehmen. Wir sprachen damals die Ansicht aus, daß »durch den Kampfer ein Zustand im Herzen erzeugt werde, der es gegen überstarke Erregung des Übergangssystems unterempfindlich macht . . .« ohne uns über die Art dieses Minderempfindlichwerdens näher auszulassen.

Die de Boersche Methode der Erzeugung von Kammerwühlen durch Einzelreize am blutleeren Froschventrikel schien uns geeignet, unser damals gestelltes Problem weiter aufzuklären, und deshalb nahmen wir unsere im folgenden geschilderten Untersuchungen neuerdings auf.

Methodik.

Das Herz eines durch Dekapitation entbluteten Frosches (Eskulenten) wurde freigelegt und an der Spitze an einem Engelmann-Hebel suspendiert. Auf die Registrierung der Herzbewegungen verzichteten wir, da die de Boerschen Kurven erkennen lassen, daß beim experimentell hervorgerufenen Kammerwühlen eine Unstimmigkeit zwischen Elektrogramm und Mechanogramm nicht besteht, andererseits aber für unser Problem wichtige Einzelheiten aus den Mechanogrammen nicht entnommen werden können. Es kommt hierbei einzig und allein auf das Elektrogramm an. Die Ableitung vom Herzen erfolgte durch zugespitzte, mit Ringerlösung durchtränkte Feuerschwammstreifen. Diese wurden in möglichst kurzer Strecke einem mit Ringerlösung gefüllten Glaszylinderchen zugeführt, in das das freie offene Ende einer mit 1%igem KCl gefüllten Ostwaldschen Kalomelelektrode tauchte. Durch Glashähne war ein Ausfließen von KCl aus der Elektrode unmöglich gemacht. In den meisten Fällen war diese Ableitungsanordnung stromlos. Die Aufnahmen wurden mit einem großen Edelmann-Galvanometer gemacht, die Spannung der Saite war so gewählt, daß auf der Kurve 1 Mill.-Vol. = 2 mm betrug. Die Zeit verzeichnete ein Jacquetscher Chronograph in $^1/_5$ Sekunden, und zwar stets an gleicher Stelle des Registrierpapiers. Die Schaltung wurde so vorgenommen, daß ein Ausschlag von der stets am unteren Rande der Kurve befindlichen Zeitmarke weg Zunahme der Positivität, zur Zeitmarke hin Abnahme der Positivität bzw. Zunahme der Negativität bedeutet.

Um Substanzen rasch in das Herz einbringen zu können, war in die Vena abdominalis eine mit Hahn verschließbare Kanüle eingebunden.

Die Extrareize wurden in der A-V-Furche mittels einer Platin-Doppelelektrode, deren freie Enden 3—4 mm voneinander entfernt

waren, vorgenommen, und zwar durch rasches Schließen und Öffnen eines Quecksilberkontaktes, der in einen galvanischen Stromkreis eingeschaltet war. Die elektromotorische Kraft für diesen wurde von einer hintereinander geschalteten Kette von sechs Akkumulatoren geliefert. Die Verabfolgung von elektrischen Einzelschlägen mit einem Induktionsapparat (nach Abblendung des Öffnungsschlages) hat sich uns merkwürdigerweise zur Erzielung von Kammerwühlen nicht bewährt, obgleich wir erhebliche Stromstärken in Anwendung brachten. Die Kurven sind von links nach rechts zu lesen.

I. Die Wirkung des Kampfers auf das durch galvanischen Einzelschlag hervorgerufene Kammerwühlen.

In Analogie mit unseren früheren Beobachtungen (2, S. 198 ff.) gelingt es unschwer, auch das durch galvanische Einzelreize produzierte Kammerwühlen des blutleer in situ schlagenden Froschherzens durch Kampfer regelmäßig so zu beeinflussen, daß nunmehr auch in der hierfür günstigsten Phase, d. i. im absteigenden Schenkel der T-Zacke oder in der diesem entsprechenden Teile der T-Schwankung im Elektrogramme, demnach unmittelbar nach Beendigung der Refraktärphase, ein unverändert starker galvanischer Schließungsreiz versagt, und nunmehr als Wirkung lediglich eine Extrasystole auftritt.

Gelegentlich erscheint eine verdoppelte R-Zacke, der elektrische Ausdruck einer »mißgestalteten Systole« (de Boer), oder es bleibt sogar jegliche Wirkung im Elektrogramm aus.

In der gewählten Versuchsanordnung läßt sich Kampfer auf zweierlei Weise zur Einwirkung auf das Herz bringen

a) durch intravenöse Injektion von schwächeren Kampfer-Ringerlösungen (1 : 10000—20000), demnach endokardial. Stärkere Lösungen können unter Umständen lähmend wirken;

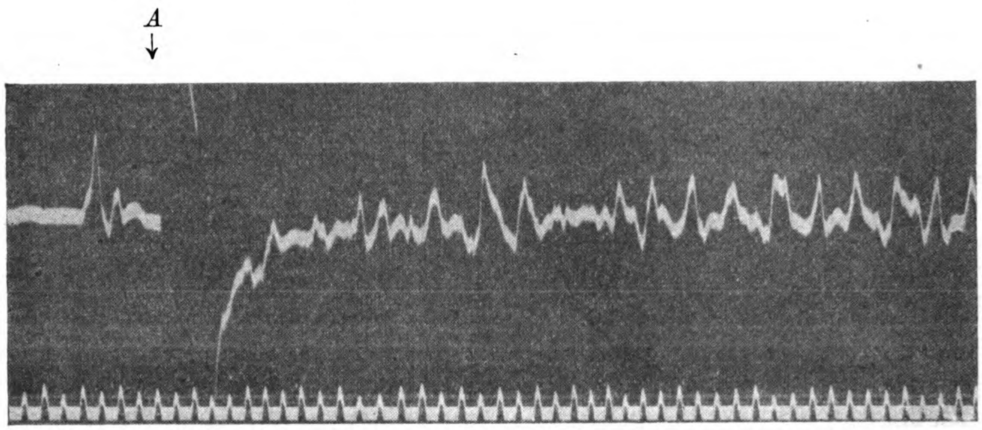
b) durch Aufträufeln auf die Herzoberfläche, demnach epikardial. Hierzu kann auch gesättigte Kampfer-Ringerlösung ohne Schaden verwendet werden.

Die erstgenannte endokardiale Applikation würde wohl den natürlichen Bedingungen besser entsprechen: jedoch kommen dabei zwei Umstände zur Geltung, die eine Beurteilung ihres Wertes erschweren, eventuell sogar unmöglich machen.

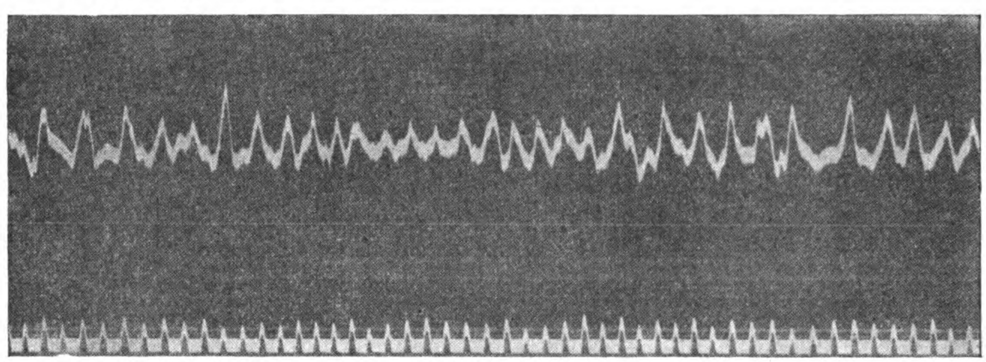
Erstlich ist es bei intravenöser Injektion unvermeidlich, daß durch sie Blut aus dem Venensystem und den Vorhöfen in den suspendierten Ventrikel eingepreßt wird, wodurch seine Ernährungsverhältnisse soweit gebessert werden, daß die Wühlbereitschaft wieder schwindet. Zweitens scheint uns die mit der intravenösen Injektion

verbundene Dehnung der Herzhöhlen die Herztätigkeit dermaßen zu verbessern, daß auch nach endokardialer Injektion von 1—2 ccm Ringerlösung ein unmittelbar vorher prompt auslösbar gewesenes Kammerwühlen nachher bei unveränderter Reizstärke nicht mehr produziert werden kann. Über günstige Beeinflussung der Bildung von Herzreizen durch Erhöhung des Innendruckes haben Fredericq (5), A. Fröhlich und E. P. Pick (4), sowie C. Amsler und A. Fröhlich (6) berichtet. Die günstige Beeinflussung des Ventrikeltonus durch Vorhofsdehnung wurde von Pietrkowski (7) hervorgehoben. Aus diesen Gründen haben wir uns vorzugsweise der epikardialen Kampfereinwirkung bedient, indem wir Kampfer-Ringer (1 : 800—1000) auf das nach der Entblutung wühlbereite Herz aufträufelten. Die nachstehenden Kurven illustrieren die Wirkung des Kampfers.

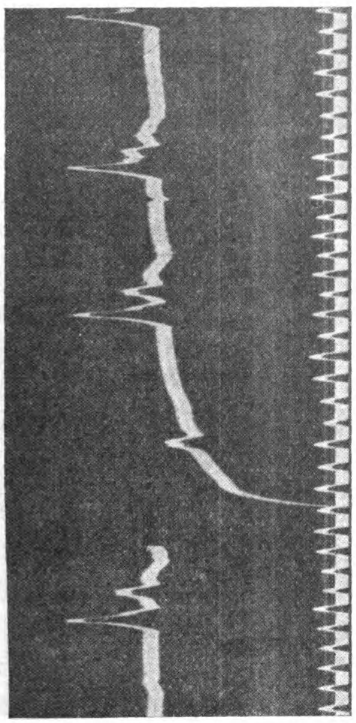
Die erste Kurve (Kurve 1a) zeigt, daß in völliger Übereinstimmung mit de Boers Angaben ein in der zweiten Hälfte der T-Schwankung



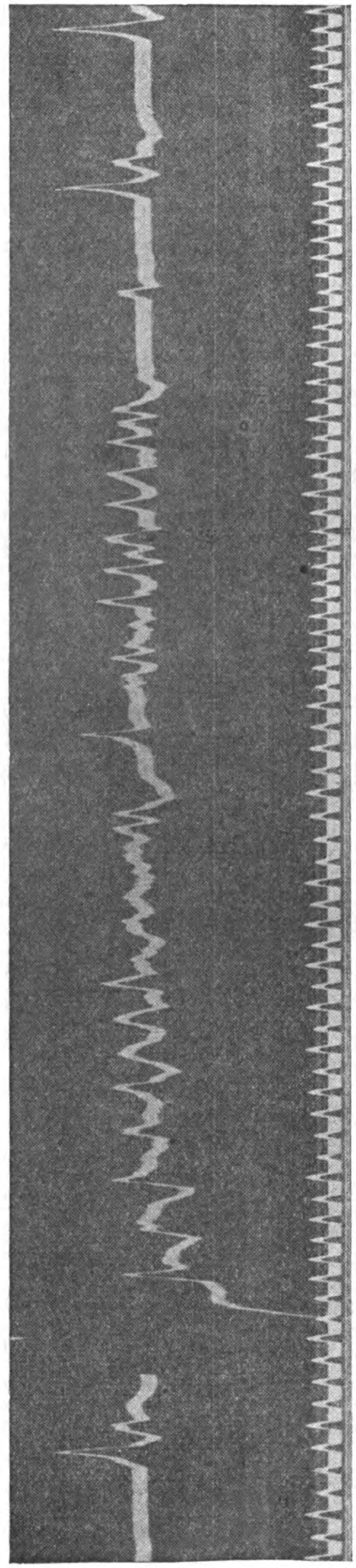
Fortsetzung der Kurve 1a.



Kurve 1a. Bei *A* Reizung in der A-V-Furche durch Schließung eines galvanischen Stromes gegen Ende der hier in einigen Zacken verlaufenden T-Schwankung. Resultat: langandauerndes Kammerwühlen.



Kurve 1 b. Dasselbe Herz nach Berieselung mit Kampfer-Ringerlösung 1 : 800. Reizung in derselben Phase der T-Schwankung. Resultat: Extrasystole mit kompensatorischer Pause.



Kurve 1 c. Dasselbe Herz wie in Kurve 1 a und b etwa 10 Minuten später. Die Kampferwirkung ist abgeklungen. Reizung in der gleichen Phase der T-Schwankung löst nunmehr wieder Kammerwühlen aus.

angreifender Reiz (gegeben durch das Schließen des konstanten Stromes) ein Wühlen der Kammer von längerer Dauer auslöst. In dieser Phase des Versuches, etwa $1^1/_2$ Stunde nach der Entblutung, konnte das Wühlen mit Regelmäßigkeit erzeugt werden.

Die zweite Kurve (Kurve 1b), die nach Berieselung des Herzens mit Kampfer-Ringer 1:800 aufgenommen ist, zeigt hingegen, daß nunmehr der in gleicher Phase und mit gleicher Intensität gesetzte Reiz nicht mehr von Wühlen gefolgt ist, sondern daß jetzt durch ihn nur mehr eine einzelne Extrasystole erzeugt wird, die freilich wegen des in Stromschleifen auch in die Saite einbrechenden Schließungs- und des bei unserer Versuchsanordnung unvermeidlichen galvanischen Öffnungsschlages sich aus der Saitenkurve nicht entnehmen läßt. Die in Kurve 1b sichtbare kompensatorische Pause bis zur nächsten R-Zacke beweist aber ihr Auftreten.

Etwa 10 Minuten nach Aufhören der Berieselung mit Kampfer-Ringer ist auch die Kampferwirkung vorbei: Kurve 1c zeigt, daß nunmehr der galvanische Schließungsschlag — in der gleichen Phase verabfolgt — wieder Kammerwühlen hervorruft.

Gelegentlich ist der Kampferschutz kein vollständiger. Dann löst der Extrareiz an Stelle einer Extrasystole deren zwei bis drei aus (de Boers »mißgestaltete Systole«).

II. Die Wirkung des Kampfers auf das akonitinvergiftete Froschherz.

Bei der Akonitinvergiftung des Froschherzens ist eine Phase beschrieben worden, die allem Anscheine nach in völlige Analogie zu setzen ist mit dem »elektrischen« Kammerwühlen. Der von Boehm (8) »Herzkrampf« genannte Zustand ist nach diesem Verfasser charakterisiert durch ein Stadium höchst unregelmäßiger Herzkontraktionen, »in dem sich der Herzmuskel vergebens bemüht, seinen Inhalt auszutreiben — er schleudert ihn gleichsam von einer Ecke des Herzens in die andere — und so wälzt sich auf kleine Strecken beschränkte Diastole in wurmförmigen Bewegungen über das ganze Herz hin.« Diese Anfälle treten nach großen und mittleren Gaben ein; nach großen sind sie kurzdauernd und gehen in Lähmung über, nach mittleren Dosen sind sie deutlicher und wiederholen sich mehrmals.

Von Anrep (9) ist die gleiche Erscheinung nach mittleren Gaben ($^1/_3$—$^1/_{20}$ mg sogenannten deutschen und englischen Akonitins, subkutan injiziert) beobachtet worden.

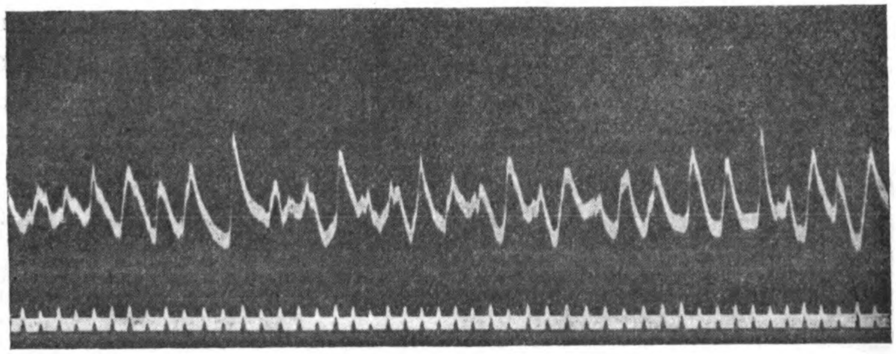
Nach Fühner (10) scheint sie so konstant zu sein, daß er sie zu einer Methode des biologischen Akonitinnachweises benützt.

Eine neue gründliche Untersuchung der Wirkung des krystallisierten Akonitins auf das isolierte Froschherz verdanken wir Hartung (11). Nach diesem Autor besteht die Wirkung des Akonitins auf das isolierte Froschherz in einer Steigerung der Erregbarkeit, namentlich des Ventrikels, weniger der Vorhöfe, ferner in Überleitungsstörungen, sowie in Herabsetzung der Kontraktionsintensität und folgender Lähmung.

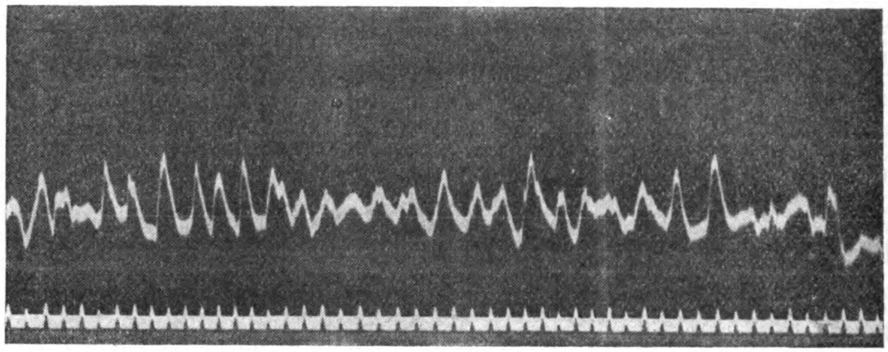
Die Ventrikelerregung tritt anfallsweise auf. Ihre Symptome sind: »Verkürzung des Kontraktionsablaufes, Verkleinerung der V_s-V_s-Intervalle, Abkürzung der refraktären Phase, Bildung von ventrikulären Extrasystolen.« Diese letzteren entstehen im oberen Drittel des Ventrikels. Gleichzeitig mit der Bildung ventrikulärer Extrasystolen tritt nach Hartung in der Regel periodische Kammerautomatie, und während der maximalen Erregung des Ventrikels vollkommene Kammerautomatie (Dissoziation) ein. Die »Bewegungsimpulse« — insbesondere die Extrareize — treffen in diesem Stadium den Ventrikel so rasch hintereinander, daß er meist nicht mehr imstande ist, eine regelmäßige Schlagfolge innezuhalten: es treten inkoordinierte Zusammenziehungen auf, bald partielle, auf einzelne Bezirke des Ventrikels beschränkte, bald totale Kontraktionen der ganzen Kammer, und zwar in vollkommen regelloser Aufeinanderfolge (vgl. die Kurven 9, 10, 12 bei Hartung, a. a. O.).

Daß die Mechanogramme des elektrischen Kammerwühlens bei de Boer (Kurve 1, 5) und der Akonitinvergiftung bei Hartung keine Ähnlichkeit miteinander erkennen lassen, ist sicherlich nur eine Folge der so sehr verschiedenen Registrierungsmethodik (bei de Boer Photographie eines Hebelschattens, bei Hartung eine ungleich detailreichere, sehr empfindliche Hebelübertragung). Die Elektrogramme aber, die wir beim »elektrischen« Wühlen einerseits, und bei der durch Akonitinvergiftung andererseits gesetzten Herz-(Ventrikel-)Erregung gewinnen konnten (Kurven 1a und 2), weisen so hochgradige Ähnlichkeit untereinander auf, daß wir glauben, beide Zustände miteinander in Parallele setzen zu dürfen.

Nach intravenöser Injektion von $^1/_{20}$ mg Aconitinum crystallicum Merck (0,5 ccm 1:10000) sahen wir nach einer auch von Hartung beschriebenen Latenz von 2—2$^1/_2$ Minuten das Erregungsstadium, das »Wühlen« des Ventrikels einsetzen und nach einer Dauer von einigen Minuten (3—5) in Herzschwäche und Ventrikelstillstand übergehen; die Vorhöfe schlugen noch lange beschleunigt und rhythmisch, sogar verstärkt weiter.



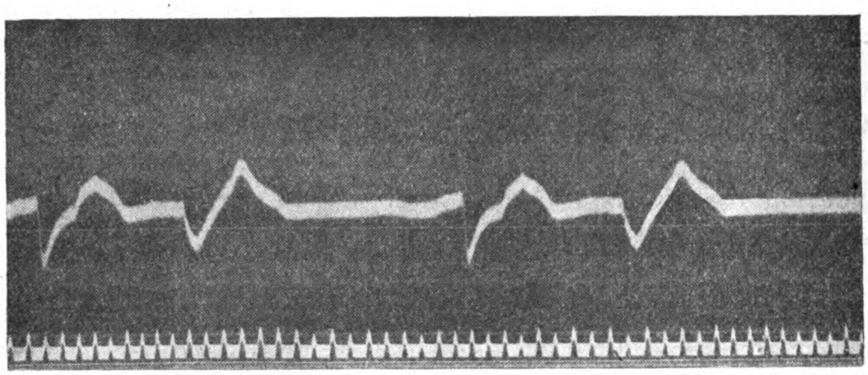
Fortsetzung der Kurve 2.



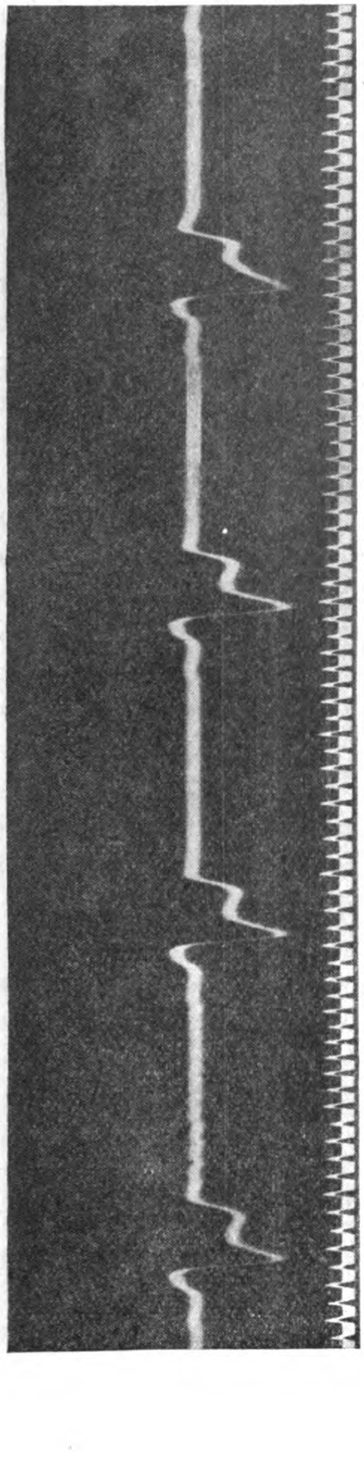
Kurve 2. Eskulentenherz in situ. Vergiftung durch intravenöse Injektion von $^{1}/_{20}$ mg Aconitin. crystall. Merck. Kammerwühlen, völlige Dissoziation von den Vorhöfen (Boehms »Herzkrampf«).

Die Kampferwirkung auf dieses Stadium der Erregung im akonitinvergifteten Ventrikel gestaltete sich folgendermaßen:

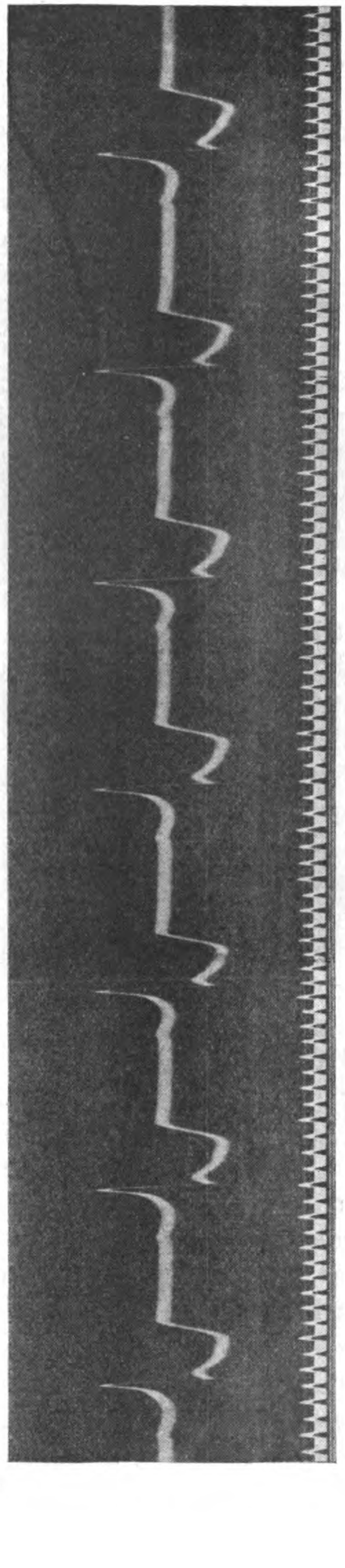
In einem Versuche vom 24. April 1920 (Kurve 3a) zeigte der Ventrikel nach Injektion von 1,0 ccm Aconitinum cristallicum 1 : 10000



Kurve 3a. Arhythmie und Peristaltik des Ventrikels nach Vergiftung des Frosches (Esculenta) mit $^{1}/_{10}$ mg Aconitin. crystall. Merk, in die V. abdominalis injiziert.



Kurve 3b. Dasselbe Herz. Wirkung von Berieselung mit Kampfer-Ringer (epikardiale Kampferapplikation).



Kurve 4. Dasselbe Herz wie in Kurve 3a und b. Wirkung der intravenösen Injektion von 2 ccm Kampfer-Ringer 1 : 10 000.

in die V. abdominalis Peristaltik und Arhythmie, die durch epikardiale Applikation von Kampfer-Ringer 1:800 unterbrochen werden und in rhythmische Ventrikeltätigkeit mit entsprechenden Elektrogrammen übergeführt werden konnte (Kurve 3b). Nach Abwaschen des Kampfers vom Epikarde trat alsbald wieder Arhythmie und Koordinationsstörung ein. Beides konnte durch intravenöse Injektion von 2,0 ccm Kampfer-Ringer 1:10000 völlig beseitigt werden (Kurve 4). Die Elektrogramme näherten sich in ihrem Typus weit mehr dem normalen als zuvor, die Negativität der T-Zacke nahm ab, und die Distanz zwischen aufsteigendem und absteigendem Schenkel der R-Zacke, die nach de Boers (18) überzeugenden Ausführungen im umgekehrten Verhältnisse zu der Güte der Reizleitung im Ventrikel steht, verkleinerte sich bis zu dem vor der Akonitinvergiftung in den Elektrogrammen ersichtlich gewesenen Maße. Beides sind unzweideutige Symptome für die außerordentliche Verbesserung der Ventrikelarbeit durch den Kampfer.

Allerdings gelang es nicht, einen heftigen Anfall von Akonitin-Ventrikelerregung (Boehms »Herzkrampf«) durch exo- oder endokardiale Kampferapplikation zum Verschwinden zu bringen. In solchen Fällen ist die Vergiftung zu intensiv, die Verankerung des Akonitins im Herzen zu stark, um durch die intravenöse Injektion einiger Kubikzentimeter Kampfer-Ringerlösung oder durch die Berieselung der Herzaußenfläche mit Kampfer-Ringer behoben zu werden.

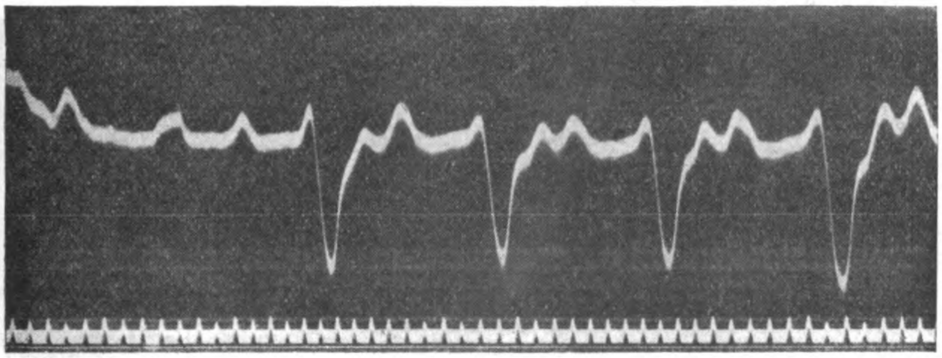
In einem Falle von mäßiger Ventrikelerregung und Koordinationsstörung (Kurve 5) wurde aber durch Berieselung des Herzens mit einer Kampfer-Ringerlösung 1:800 wenigstens Ventrikelrhythmik wieder hergestellt, wenngleich die einzelnen Elektrogramme die starke Vergiftung des Ventrikels beweisen.

Es scheint auch, daß ausgiebige prophylaktische Kampferapplikation einen gewissen Schutz gegen nachfolgende Akonitinvergiftung verleihen kann. Wenigstens sahen wir in einem Versuche (27. April 1920) nach intravenöser Injektion von $^1/_{20}$ mg Aconitinum crystallicum das charakteristische Wühlen im Elektrogramm erst nach mehr als 5 Minuten auftreten, während dasselbe unvorbehandelte Herz zu Beginn des Versuches nach Injektion derselben Dosis ($^1/_{20}$ mg) schon nach 2 Minuten den »Herzkrampf« gezeigt hatte.

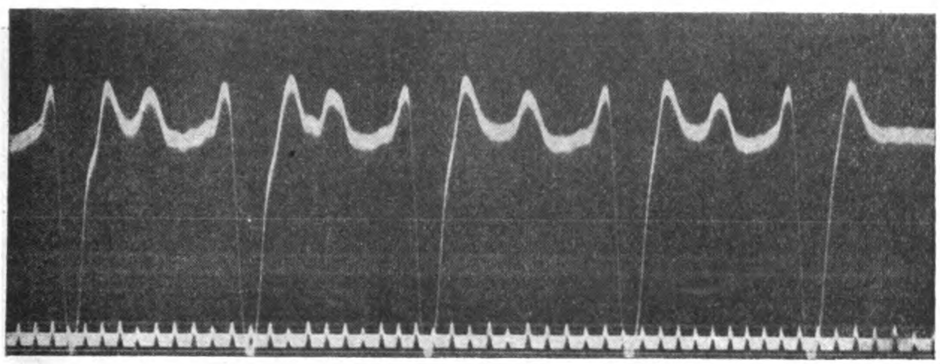
Die Wiederholung der schweren Akonitinvergiftung am gleichen Herzen war nur durch die Kampfertherapie möglich, denn in unseren Versuchen blieb nach intravenöser Injektion von $^1/_{20}$—$^1/_6$ mg Akonitin und nach Ablauf der stürmischen Ventrikelerregung der Ventrikel

ausnahmslos entweder diastolisch oder auch in deutlich ausgebildeter Kontraktur dauernd stehen.

In beiden Fällen gelang es aber durch Kampfereinwirkung (entweder epikardial 1:800 aufgeträufelt oder endokardial mehrere Kubikzentimeter 1:10000 intravenös injiziert) die Ventrikellähmung zu überwinden, selbst dann, wenn der Ventrikel schon mechanisch



Fortsetzung der Kurve 5a.

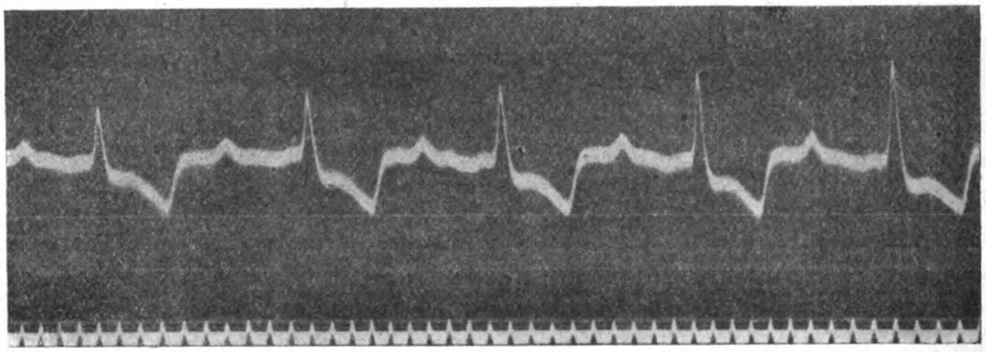


Kurve 5a. Herz in situ (Esculenta). Vergiftung durch intravenöse Injektion von etwa $^1/_7$ mg Aconitin. crystall. Merck. Es kommt zu Peristaltik und weiterhin zu Überleitungsstörungen; der Ventrikel übernimmt die Führung (Schlagfolge V_s-A_s). Die Kurve zeigt die Wirkung epikardialer Kampferapplikation: Allmähliche Wiederherstellung der Rhythmik; Änderung der Form der Elektrogramme. Wieder normale Schlagfolge A_s-V_s.

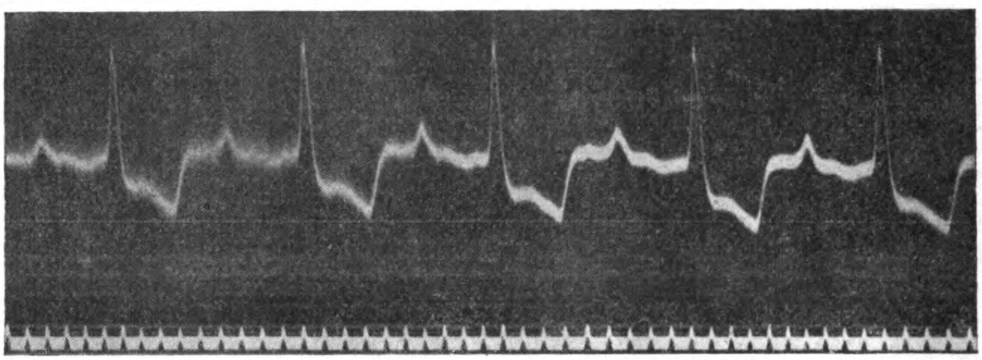
unerregbar geworden war. Kurve 5b zeigt das Wiedereinsetzen der regelmäßigen, kräftigen, koordinierten Herzarbeit im Elektrogramm.

Im Versuch vom 27. April 1920 wurde die Ventrikelkontraktur durch epikardiale Kampferanwendung prompt gelöst, und auch für Akonitin die kontrakturlösende Wirkung des Kampfers erwiesen, wie wir sie für die Strophanthinkontraktur am Froschventrikel festgestellt hatten (2, a. a. O., S. 182ff.).

Da von einigen Autoren eine antagonistische Wirkung des Atropins auf das akonitinvergiftete Froschherz behauptet worden war (Cash und Dunstan 13, S. Ringer 14), könnte auch hier die Frage aufgeworfen werden, ob nicht etwa der Kampfer im Sinne Wiechowskis durch perifere Vaguslähmung, also atropinartig wirkend, die Akonitinvergiftung behebt (vgl. hierzu A. Fröhlich und



Fortsetzung der Kurve 5b.



Kurve 5b. Dasselbe Herz in situ (Esculenta). Es war nach intravenöser Injektion von etwa $^1/_7$ mg Aconitin. crystall. Merck in die V. abdominalis zu diastolischem Ventrikelstillstand mit Verlust der mechanischen Erregbarkeit gekommen. Die Kurve zeigt die Wiederbelebung durch intravenöse Injektion von 1 ccm Kampfer-Ringer 1 : 10 000.

L. Pollak 15). Doch sahen Boehm (8) und Hartung (11) nur unbedeutende bzw. rasch vorübergehende partielle Erholung durch Atropin, und aus den Ringerschen Versuchen (14) geht hervor, daß es nach Atropinisierung des durch Akonitin zum Stillstande gebrachten Ventrikels durchschnittlich $^1/_2$ Stunde dauert, bis er wieder regelmäßig und kräftig schlägt, während dies nach Kampfereinwirkung schon nach wenigen Minuten beobachtet werden kann.

III. Die Wirkung der Wärme auf das durch galvanischen Einzelschlag hervorgerufene Kammerwühlen.

Wir bedienten uns ferner der Erwärmung des Froschherzens, um über den Charakter der Kampferwirkung auf das »elektrische« Wühlen des Ventrikels allenfalls Aufschluß zu erlangen, und zwar aus folgender Überlegung. Wenn der Kampfer durch Verbesserung der Arbeitsbedingungen des Herzens, wie etwa durch Vermehrung der Reizerzeugung und damit verbundene oder von ihr unabhängige Anregung bzw. Erleichterung des chemischen Geschehens im Herzen selbst die Empfänglichkeit für den elektrischen Wühlreiz herabsetzt, also die »Wühlbereitschaft« vermindert oder aufhebt, dann mußte Erwärmung des Herzens ähnlich wirken. Eine nicht zu hoch getriebene Erwärmung mußte nach beiden Richtungen der Analogieforderung gerecht werden: erstlich durch Vermehrung der Reizerzeugung und zweitens durch die bekannte Beschleunigung der chemischen Vorgänge bei steigender Temperatur. In der Tat konnten wir zeigen, daß ein wühlbereites Herz nach Berieseln seiner Außenfläche mit Ringerlösung von 30° C und darüber (wir konnten selbst Temperaturen von 35, 40, 45° anwenden) durch den unveränderten galvanischen Reiz, der vor der Erwärmung prompt Kammerwühlen erzeugt hatte, während des Berieselns nicht mehr zum Wühlen gebracht werden konnte, sondern auf die in der gleichen Phase erfolgenden galvanischen Reize nur mit einer Extrasystole oder mit einem rudimentären Wühlen antwortete.

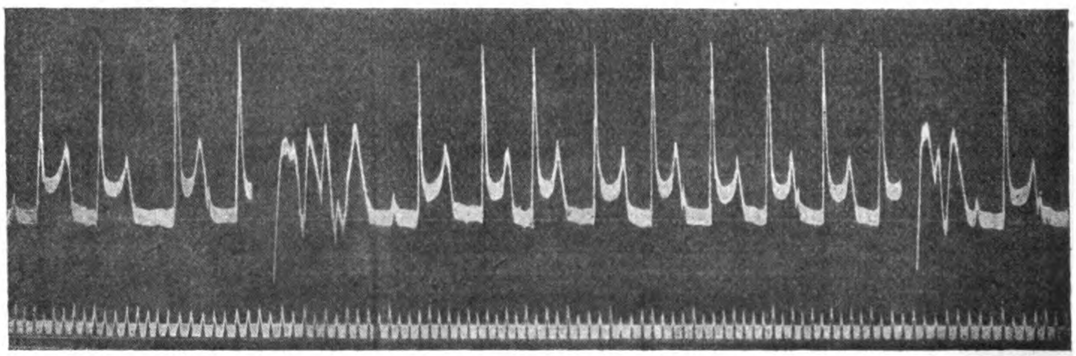
Um nicht zufälligen Täuschungen zum Opfer zu fallen, gingen wir so vor, daß wir ein geeignetes Herz zunächst einer Serie von Wühlreizen aussetzten. So erhielten wir in dem Versuche vom 29. April 1920, dessen Elektrogramme wir weiter unten wiedergeben (Kurve 6a und b), vor der Erwärmung unter 16 Reizungen zwölfmal Wühlen und viermal Extrasystolen, ein Zeichen, daß wir mit hinlänglicher Sicherheit (in 75%) die richtige Phase für die Reizung trafen (Kurve 6a).

Während der Erwärmung aber (deren Temperaturen 30 bzw. 35, 40 und 45° C betrugen, erzielten wir unter zwanzig Reizungen nur einige Male ein rudimentäres Wühlen, in den meisten Fällen nur eine einzelne Extrasystole mit typischer kompensatorischer Pause (Kurve 6b).

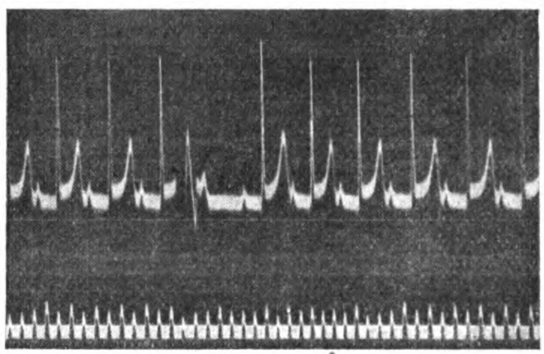
Hierzu ist zu bemerken, daß das Wühlen bei Abkühlung der erwärmt gewesenen Außenfläche des Herzens wenigstens in schwachem Maße wieder auftrat.

Da es nach den dargelegten Verhältnissen sehr unwahrscheinlich ist, daß derselbe Experimentator das erwärmte Herz stets in der

unrichtigen Phase (zu spät!), vor der Erwärmung aber im richtigen Augenblicke gereizt habe, dürfen wir als sicher annehmen, daß es die Erwärmung des Herzens ist, welche die »Wühlbereitschaft« aufhebt.



Kurve 6a. Eskulentenherz in situ. Nach Entblutung »wühlbereit«. Bei *A* und *B* Kammerwühlen durch galvanischen Schließungsschlag.



Kurve 6b. Dasselbe Herz mit Ringerlösung von etwa 40° C berieselt. Nunmehr Wühlen durch galvanischen Schließungsschlag nicht mehr auszulösen. Bei *A* Reiz in der gleichen Phase wie in Kurve 6a. Wirkung: Extrasystole mit kompensatorischer Pause.

Zusammenfassung.

Wir haben eingangs berichtet, daß de Boer eine neue Theorie des Kammerwühlens beim Frosche gegeben hat, die sich kurz, wie folgt, zusammenfassen läßt: Durch einen kurzdauernden Reiz, der in der A-V-Furche appliziert wird, läßt sich Kammerwühlen nur dann erzeugen, wenn der Reiz unmittelbar nach Ablauf der Refraktärphase verabfolgt wird, also zu einer Zeit, in der der metabole Zustand der Kammer noch schlecht ist. Als Folge dieses relativen Erschöpfungszustandes — wie man ihn bezeichnen könnte — kontrahiert sich der Ventrikel nur partiell auf den Extrareiz. Diese partiellen Kontraktionen wieder kommen nach de Boer dadurch zustande,

daß die Erregung den Kammermuskel eben infolge seines schlechten metabolen Zustandes ruckweise durchläuft und, nachdem sie wieder beim Ausgangspunkte angelangt ist, aufs neue die Runde macht, bis endlich die Erregung auf ein Gebiet stößt, das überhaupt noch refraktär ist, wodurch dem Wühlen ein Ende gesetzt wird. Es wird also von de Boer wenigstens für das experimentell erzeugte Kammerwühlen beim Frosche die vielfach akzeptierte Theorie einer multiplen Reizbildung, sowie auch die von Rothberger und Winterberg (16) neuerdings propagierte Auffassung des Herzflimmerns als einer durch Verkürzung des Refraktärstadiums bedingten Tachysystolie abgelehnt.

Die ausgesprochen günstige Beeinflussung des experimentell erzeugten Kammerwühlens durch Kampfer, wie wir sie schon vor Jahren (2) und neuerdings in dieser Untersuchung dartun konnten, ist unseres Erachtens geeignet, die de Boersche Hypothese zu stützen, diese letztere aber ist befähigt, Einsicht in das Wesen einiger Wirkungen des Kampfers anzubahnen.

Denn wenn das elektrisch erzeugbare Wühlen des Froschventrikels durch Kampfer verhindert wird, und dieses Wühlen seine Ursache in einem schlechten metabolen Zustande der Kammer hat, so muß der Kampfer imstande sein, den Metabolismus im Ventrikel zu verbessern, d. h. die reparatorischen Vorgänge anzuregen und zu beschleunigen. Dadurch wird aber sicherlich neben der Reizerzeugung auch die Erregungsleitung günstig beeinflußt werden müssen.

Dies haben wir auch (2, a. a. O., S. 191 ff.) gezeigt.

Andererseits steht aber die belebende Wirkung des Kampfers auf das hypodyname Herz außer allem Zweifel (vgl. besonders auch A. Fröhlich und L. Pollak 15), und da wir diese als metabolisch günstig und daher die Erholung des Ventrikels in der Refraktärzeit verkürzend auffassen dürfen, so erscheint wieder de Boers Ansicht über die Entstehung des »elektrischen Kammerwühlens« plausibel und durch unsere pharmakologischen Versuche genügend gestützt.

Dies um so mehr, als unsere Versuche mit Erwärmung des Herzens gleichfalls eine kampferähnliche — d. h. wühlenerschwerende — Wirkung dieser Prozedur ergaben, und die Beschleunigung und Erleichterung der chemischen Vorgänge durch Temperaturerhöhung unbestritten ist.

Auf Grund dieser Anschauung über das Wesen eines Teiles der Kampferwirkung erscheint auch das Maß seiner therapeutischen Anwendbarkeit gegeben und verständlich. Es wird das hypodyname, d. h. unter schlechten metabolen Bedingungen arbeitende Herz in die Lage versetzt, sich hinsichtlich seines Stoffwechsels normalen Ver-

hältnissen anzugleichen. Daß dies nur in Fällen geschehen kann, wo derartige Reserven vorhanden sind, ist klar. Klar ist ferner, daß ein sehr geschädigtes und schwerkrankes, d. h. ganz ungenügend ernährtes und ernährbares i. e. degeneriertes Herz dem Kampferreize nur mangelhaft und vorübergehend nachkommen kann, namentlich wenn die unseres Erachtens in solchen Fällen wenig rationelle Form der subkutanen Einspritzung von Kampferöl mit ihrem zwar rasch einsetzenden, aber auch rasch abklingenden Effekte gewählt worden war.

Dagegen wird das in seinen Ernährungsbedingungen noch nicht bis zur Reparationsunmöglichkeit geschädigte Herz, z. B. in Fällen von akuten Infektionskrankheiten, auf Kampfer günstig reagieren müssen, besonders wenn seine Anwendung durch die unserer Ansicht nach weit zweckmäßigere intravenöse Infusion von Kampfer-Ringer erfolgt (vgl. Leo 17).

Literatur.

1. S. de Boer, Pflügers Archiv 1920, Bd. 178, S. 1. — 2. A. Fröhlich und M. Großmann, Arch. f. exper. Path. u. Pharmakol. 1917, Bd. 82, S. 177. — 3. Haberlandt, Ztschr. f. Biol., Bd. 61, S. 1. — 4. A. Fröhlich und E. P. Pick, Zentralbl. f. Physiol., Bd. XXXIII, S. 225, Nr. 7 und 8. — 5. Frédéricq, Archiv. Internation. de Physiol., t. XIV, 2, p. 126. — 6. C. Amsler und A. Fröhlich, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. 1920, Bd. XI, S. 105. — 7. Pietrkowski, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. 1918, Bd. 81, S. 35. — 8. Boehm, Studien über Herzgifte, Würzburg 1872. — 9. Anrep, Du Bois Arch. 1880, Physiol. Abteilung, Supplement, S. 161. — 10. Fühner, Abderhaldens Handbuch d. Biochem. Arbeitsmethoden Bd. V, S. 1. Urban & Schwarzenberg 1911. — 11. Hartung, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. 1911, Bd. 66, S. 1. — 12. S. de Boer, Zeitschr. f. Biol., Bd. 65, S. 128; Journal of Physiol., Vol. 49, S. 310; Proceedings der Koninglijke Akademie van Wetenschappen te Amsterdam, Vol. XX, Nr. 5. — 13. Cash und Dunstan, Philosoph. Transactions London 1898/1899, Bd. 190, B. S., S. 239 und 275. — 14. S. Ringer, Journ. of Physiology 1879/1880, Vol. II, S. 436. — 15. A. Fröhlich und L. Pollak, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. 1920, Bd. 86, S. 104. — 16. Rothberger und Winterberg, Zeitschr. f. d. ges. exper. Med. IV, 1914. — 17. Leo, Münch. med. Woch. 1913, S. 2397.

II.

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Freiburg i. Br.

Eine neue Methode zur Bestimmung des Broms in kleinsten Mengen.

Von

Ernst Oppenheimer.

Bei meinen Untersuchungen (siehe die folgende Abhandlung), die sich mit der spezifischen Wirkung der Bromidionenwirkung beschäftigten, war ich auf eine quantitative Methode des Bromnachweises angewiesen, die besonders milligramatische Mengen mit möglichst großer Genauigkeit zu erfassen gestattete. Unter den bisher bekannten erwies sich keine für die speziellen Zwecke geeignet.

Die älteste Brombestimmung, die die Halogene als Silberhalogenide fällt und mit dem Chlorstrom AgBr in AgCl umwandelt, und bei der aus dem Differenzgewicht die Menge des Broms zu berechnen ist, ist zwar zweifellos sehr exakt, aber zu umständlich und zeitraubend, und für kleinere Mengen zu ungenau. Sie ist von den wenigsten biologisch arbeitenden Autoren benutzt worden. Für die Methode von Jannasch[1]), der das Brom mit Kaliumpermanganat und Essigsäure von den übrigen Halogenen trennt, gilt das gleiche. Am häufigsten angewandt scheint die Methode von Berglund[2]), wie sie Bönniger[3]) und Frey[4]) modifiziert haben. Die Methodik der Analyse von v. Wyß[5]) hat Bernoulli[6]) bereits einer Kritik unterzogen und gefunden, daß sie bei gleichzeitiger Anwesen-

---

1) Jannasch, zitiert nach Classen, Handb. d. quant. chem. Analyse. Stuttgart 1912, Enke.

2) Berglund, Methode, um Chlor und Brom qualitativ zu scheiden. Zeitschr. f. analyt. Chem. 1885, Bd. 24, S. 184.

3) Bönniger, Die Substituierung des Chlors durch Brom im tierischen Körper. Zeitschr. f. exp. Path. u. Ther. 1907, Bd. 4, S. 414.

4) Frey, Ernst, Die Ursache der Bromretention; Ein Vergleich der Brom- und Chlorausscheidung durch die Niere. Ebenda 1910, Bd. 8, S. 29.

5) v. Wyß, Über das Verhalten der Bromsalze im menschlichen und tierischen Organismus. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1906, Bd. 55, S. 263.

6) Bernoulli, Untersuchungen über die Wirkung der Bromsalze. Ebenda 1913, Bd. 73, S. 355.

heit von Cl wesentlich ungenauere Werte gibt als die Berglundsche. Ganz frei von diesem Fehler — da die Abspaltbarkeit ja nur graduell sich unterscheidet — ist aber auch die Berglundsche Analyse nicht. Ich bin selbst verschiedentlich auf das Berglundsche Verfahren zurückgekommen und konnte feststellen, daß ihre Verwertbarkeit stark von dem jeweiligen Verhältnis Cl : Br abhängt, daß ferner die Stärke und Dauer des Luftstroms, mit dem das durch Kaliumpermanganat und -pyrosulfat freigesetzte Br durch die JK-Vorlagen geführt wird, für das Ergebnis von wesentlicher Bedeutung ist. Mit dem von Bernoulli angegebenen Optimum von 30 Minuten bin ich nicht ausgekommen. Vorversuche bestimmten mich, die Reaktion erst nach $^3/_4$—1 Stunde als beendet anzusehen. Daß ich anstatt mit 50 ccm einer 10- bzw. 5- und 2 %igen JK-Lösung bei den derzeitigen Jodpreisen, auch mit einer Vorlage mit viel schwächerer Jodkalilösung, die außerdem noch eine überschlagsweise berechnete $Na_2S_2O_3$-Lösung enthielt, befriedigende Resultate erzielte, sei nebenbei bemerkt. Ein weiterer Umstand setzt der Berglundschen Analysenmethode eine Grenze. Für Brommengen unter 20 mg werden die Fehler nach meinen Erfahrungen, je bromärmer das Analysenmaterial wird, immer größer.

Daß die genannten Bestimmungsarten den Anforderungen für biologische Fragestellungen nicht vollauf genügen, hat schon Wünsche[1]) empfunden und aus dem gleichen Bedürfnis heraus eine neue Methode[2]) ersonnen und angegeben. Er ging von der Entdeckung Guareschis[3]) aus, der 1913 feststellte, daß durch SO_2 entfärbtes Fuchsin (Schiffsches Reagens) durch Br tiefblauviolett gefärbt wird. Der qualitative Ausfall dieser Reaktion — und das schien das praktisch bedeutungsvollste an ihr — wird nach Aussage des Entdeckers durch die Anwesenheit von Cl und J so gut wie gar nicht gestört. Bei seinen rein qualitativen Untersuchungen ging Guareschi so vor, daß er das durch Oxydationsmittel entwickelte Br auf einen im

1) Wünsche, Eine neue Methode zur Bestimmung von Brom. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1919, Bd. 84, S. 328.

2) Mit der Methode Autenrieths[4]) hat Wünsche wenig befriedigende Ergebnisse erzielt. Die Brombestimmung, die Gensler[5]) benutzte, glaubte ich nicht prüfen zu müssen, da die neue Methode von Wünsche aus demselben Züricher Institut kommt, aus dem Genslers Mitteilungen stammen. Die Angaben von Pillat[6]) erschienen erst, als meine Versuche weit vorgeschritten waren.

3) Guareschi, Neue, sehr scharfe, auch in Gegenwart anderer Halogene brauchbare Reaktion des Broms. Zeitschr. f. analyt. Chem. 1913, Bd. 52, S. 451.

4) Authenrieth, Die Bestimmung und Verteilung des Brom in Organen und im Blute nach Einnahme von Bromnatrium. Münch. med. Wochenschr. 1918, Bd. 65, S. 33.

5) Gensler, Über die Wirkung der Hypnotika (Neuronal) bei normalen und bei psychisch erregten Zuständen. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1914, Bd. 77, S. 164.

6) Pillat, Über einige Versuche, Brom in normalen menschlichen Organen nachzuweisen. Zeitschr. f. physiol. Chem. 1919, Bd. 108, S. 158.

Entwicklungsgefäß aufgehängten, mit SO_2-Fuchsin getränkten, stärkefreien Filtrierpapierstreifen einwirken ließ. Wünsche glaubte, um die äußerst empfindliche Reaktion zur Beantwortung quantitativer Fragen heranziehen zu können, den Vorgang der Br-Entwicklung und die Reaktion des freien Br mit dem SO_2-Fuchsin trennen und deshalb in zwei verschiedene Gefäße verlegen zu müssen. Um das Br von dem Entwicklungsgefäß in das eigentliche Reaktionsgefäß überzuleiten, benutzte er einen Luftstrom von bestimmter Stärke und Dauer. Die Einzelheiten des Verfahrens hier anzugeben, würde zu weit führen, es sei auf das Original selbst verwiesen.

Diese Methode hat in Wünsches eigner Hand und bei Alday[1]) ausgezeichnete Resultate ergeben. Aber schon Alday, der die Methode unmittelbar von Wünsche übernahm, betont die Schwierigkeiten, mit denen die Ausführung des Verfahrens verbunden ist. Ich habe diese Schwierigkeiten: Herstellung gleichmäßiger, dauerhafter, genauer Vergleichslösungen, Verhinderung des Ausflockens des Reaktionsproduktes, Bestimmung der Beendigung der Reaktion — bloß um einige kurz zu erwähnen — trotz genauer Einhaltung der Vorschrift[2]) so groß empfunden, daß ich nach über mehrere Wochen sich erstreckenden Vorversuchen die Anwendung der Methode von Wünsche aufgab. Über ihren analytischen Wert vermag ich daher kein Urteil abzugeben, doch scheint mir die Brauchbarkeit einer Methode im wesentlichen abhängig zu sein von der Leichtigkeit, mit der sie reproduziert werden kann.

Es bleibt Wünsches Verdienst, erkannt zu haben, daß die Empfindlichkeit und Feinheit der Guareschischen Reaktion, die auch mich bestimmten, die Reaktion als Ausgangspunkt einer neuen Bestimmungsart beizubehalten, zur quantitativen Ausnutzung hervorragend geeignet ist. Meine Erfahrungen mit der Luftdurchleitung führten mich zuerst dazu, die Reaktion der Br-Entwicklung und Farbstoffbildung wieder in einem Gefäß sich abspielen zu lassen.

---

1) Alday, Beiträge zur Theorie der Narkose. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1919, Bd. 84, S. 339.

2) Bei der Herstellung der Fuchsinvorlagen hat Einhalten der Wünscheschen Vorschriften übrigens wenig Zweck. Unter dem Namen Fuchsin geht im Handel so verschiedene Ware, daß man nie mit den gleichen Lösungen arbeiten wird, mit denen der Autor seine Reaktion angestellt hat. Prinzipiell ist das natürlich belanglos, da es sich im Grunde doch um eine vergleichende Methode handelt. Es sei nur deshalb darauf hingewiesen, weil durch den genannten Umstand sich vielleicht der Widerspruch erklärt, der zwischen Wünsche, der 6 Atome Br auf ein Molekül Fuchsin rechnet, und Guareschi, der eine Tetrabromverbindung annimmt, besteht.

Dazu mußte auf ein Oxydationsmittel zurückgegriffen werden, das durch relative Farblosigkeit die Erkennung der violetten Br-Fuchsinverbindung nicht störte. Ein solches bot sich im Chlorwasser dar, bei dessen Verwendung folgendes festgestellt wurde. Gibt man zu einer durch H_2SO_4 angesäuerten NaBr-Lösung 1 ccm einer 0,1‰igen SO_2-Fuchsinlösung, dann tropfenweise Chlorwasser, so wird die Flüssigkeit intensiv violett, bei weiterem Cl-Zusatz grauviolett und schlägt bei einem gewissen Überschuß von Cl_2 deutlich in goldgelb um.

Den

chemischen Vorgang

bei der Reaktion haben wir uns dabei so zu denken: Cl_2 setzt aus HBr molekulares Br in Freiheit, das mit dem Fuchsin sofort Br-Fuchsin bildet. Bei Anwesenheit von weiterem Cl_2 wird, wahrscheinlich auf Grund von Massenwirkungen, das Br auch aus seiner Verbindung mit dem Fuchsin vertrieben und gleichzeitig Chlorfuchsin gebildet. Da über die Art der Verbindung zwischen Br und Fuchsin chemisch noch nichts ausgesagt werden kann, ist es schwierig, bei dem beschriebenen Vorgang zu zahlenmäßigen, exakten Vorstellungen zu gelangen. Ich möchte annehmen, daß sich in jedem gegebenen Fall zwischen violettem Brom-Fuchsin und goldgelbem Chlor-Fuchsin ein Gleichgewichtszustand ausbildet, der von dem Mengenverhältnis vorhandenen Chlors und Broms abhängig ist und im Moment des Überwiegens von Cl_2 ganz auf seiten des Chlorfuchsins ruht. Die Erfahrung lehrt jedenfalls, daß, je mehr Br in der Lösung, desto mehr Cl bis zum Erscheinen des reingelben, violettfreien Farbentons erforderlich ist. Es lag nahe, diese Beobachtung einer »Titration« des Broms durch Cl_2 mit dem Fuchsin als Indikator zugrunde zu legen. Jedoch ist die Reaktionsgeschwindigkeit besagten Vorgangs außerordentlich langsam. Beim Versuch, die Reaktion in der Wärme (Wasserbad 40—60°) vorzunehmen, erhält man durch die erhöhte Dampfspannung des Br ganz inkonstante Werte für den Cl_2-Verbrauch. Eine Titration ließ sich also nicht durchführen, doch war daran zu denken, die einzelnen Momente des zeitlichen Ablaufs einer Titration von dem Moment der Br-Fuchsinbildung bis zu dem Augenblick, wo nur noch Chlor-Fuchsin vorhanden ist, in mehreren einzelnen Reagensgläsern festzuhalten, indem man zu gleichen Br-Mengen in jedes Glas verschiedene, und zwar steigende Mengen Cl_2 setzte. Aus der Chlormenge, die für das erste gerade ausgesprochen gelb erscheinende Glas verbraucht worden war, hätte man die gesuchte Brommenge tabellarisch oder rechnerisch bestimmen können. Leider bin ich aber weder rein empirisch, noch auf Grund theoretischer Überlegungen zur Aufstellung in diesem Sinne verwendbarer Gesetzmäßigkeiten gekommen. Die chemischen Vorgänge sind hier zu mannigfaltig, um sie differenzieren zu können. Der Einfluß von Nebenreaktionen, die beispielsweise durch die Gegenwart von SO_2, durch das Entstehen von Chlorbrom bedingt sind, ist vorerst nicht zu übersehen.

Da mir vor allem daran gelegen war, auf möglichst kurzem Wege zu einer für biologische Fragen brauchbaren Bestimmung

kleiner Mengen Br zu gelangen, habe ich die Versuche in dieser Richtung vorläufig aufgegeben und das

Prinzip der Methode

in einen Vergleich zwischen dem Verhalten der zu prüfenden und einer bekannten Bromlösung verlegt. Erhielt ich mit einem bestimmten Volumen einer unbekannten Bromidlösung bei Zusatz von wechselnden, steigenden Mengen Cl_2 eine Farbenreihe von violett bis gelb, so mußte notwendigerweise der Br-Gehalt mit dem einer bekannten Bromlösung übereinstimmen, die unter gleichen Versuchsbedingungen mit den gleichen Cl_2-Beträgen dieselbe Farbenreihe ergab. Die Herstellung einer Farbenreihe, bei geeigneten Mengenverhältnissen Cl_2 und Bromid, ist nicht schwer. Mit 3—4 Reagensgläsern mit gleichem Volumen einer NaBr-Lösung gewinnt man, bei richtiger Wahl, immer durch Zusatz gleichmäßig steigender Mengen des Oxydationsmittels eine Skala, die von Violett über die Übergangsfarben zu gelb führt. Die richtige Wahl kann man bequem treffen, wenn man zu Beginn der Analyse über den Chlorgehalt des Oxydans einigermaßen orientiert ist, wozu eine zahlenmäßige, etwa jodometrische Feststellung nicht einmal nötig ist. Auf welch einfache Weise diese Vorprüfung zweckmäßig vorzunehmen ist, wird bei der Ausführung beschrieben.

Die Hauptschwierigkeiten, um einen einwandfreien Vergleich vornehmen zu können, lagen vielmehr in dem Umstand, daß die zu prüfende Lösung eine Anzahl anderer Salze enthalten konnte, daß sie also nicht unter denselben Versuchsbedingungen stand, wie die Vergleichslösung. Doch ließ sich feststellen, daß die meisten Salze (der Ausnahme der Nitrite wird an anderer Stelle gedacht) für den Reaktionsausfall belanglos sind. Nur die Chloride sind wieder — wie bei den meisten Bromanalysen — die Ursache von Fehlern. Freilich äußert sich dieser Fehlerfaktor hier in umgekehrtem Sinn. Während wir bei anderen Methoden, wo wir Cl als Br mit analysieren, zu hohe Br-Werte erhalten, bedingt im vorliegenden Verfahren die Anwesenheit von Cl zu kleine Resultate. Zwei Ursachen dürften dafür verantwortlich gemacht werden. Die Chloride werden durch H_2SO_4 ebenso wie NaBr in seine Halogenwasserstoffprodukte (HCl) verwandelt und dieses muß die Dissoziation des HBr zurückdrängen und zweitens wird durch die Einwirkung von unterchloriger Säure, die sich sowohl im ursprünglich verwandten Chlorwasser, wie in dem später benutzten Ca $(OCl)_2$ findet, aus NaCl Cl_2 entstehen. Es ist klar, daß dadurch im Sinne des oben besprochenen Vorgangs — weil eben mehr Cl_2 anwesend ist — die Bildung des Chlorfuchsins bei

einem geringeren Oxydanszusatz eintritt, als bei einer gleichstarken, aber NaCl-freien Bromvergleichslösung. Es ist mir nicht gelungen, den Fehler so zahlenmäßig zu erfassen, um eine entsprechende Korrektur am Resultat anbringen zu können. Der Fehler steht weder mit dem absoluten Chlorgehalt, noch mit dem Verhältnis Cl/Br in Proportion. Innerhalb gewisser Grenzen ist aber erfahrungsgemäß der Fehler klein genug, um vernachlässigt werden zu können. Nach meinen Erfahrungen wird chloridfreies Material zweifellos am besten mit reiner NaBr-Lösung verglichen. Für Bestimmungen in kochsalzhaltigem Analysenmaterial mit NaCl-Mengen, wie sie die physiologischen Ausgangsstoffe mit sich bringen, hat sich mir eine Vergleichslösung am besten bewährt, die die 10fach äquimolore Menge des Bromids an Chloriden enthält.

An

Reagentien

werden somit gebraucht:

1. Vergleichslösung I: enthält in 1 ccm 1 mg Br, in 1 l H_2O 12,9 g chemisch reines NaBr. Vergleichslösung II: ebenfalls in 1000 ccm Aq. dest., 0 : 12,9 g NaBr und 7,3 g NaCl.

2. Fuchsin-SO_2-Lösung: 100 ccm einer 1%igen Fuchsinlösung werden 80—90 mg frisch bereitetes, in Wasser aufgenommenes SO_2 zugesetzt; das ganze auf 1000,0 ccm aufgefüllt. Die Flüssigkeit wird nach 24—36 Stunden farblos[1]) oder blaß gelblich und hält sich, kühl und dunkel aufbewahrt, wochenlang.

3. Oxydationsmittel. Statt des Chlorwassers, dessen Unbeständigkeit störend wirkt, benutze ich jetzt das Kalksalz der unterchlorigen Säure, das die chemische Fabrik »Griesheim Elektron« unter dem Namen »Caporit« in Handel bringt und von dem sie mir Proben in dankenswerter Weise überlassen hat. 1,0 g des leichtlöslichen, etwas über 40% Cl enthaltenden Pulvers, wird in 500,0 ccm Aq. dest. gelöst und filtriert.

4. 25% H_2SO_4. (HCl kann aus den bei Besprechung des Chlorfehlers hervorgehenden Gründen nicht benutzt werden. Außerdem enthält die Salzsäure des Handels — für den käuflichen Chlorkalk gilt dasselbe — stets etwas Br.)

5. Analysenmaterial. Die zu untersuchende Lösung enthalte das Brom als Bromalkali. Organische Stoffe werden deshalb alkalisch

---

1) Das Fuchsin »kleine Krystalle« erhielt ich durch Herrn Kertess von der Firma Casella & Co., Mainkur, wofür ihm auch hier bestens gedankt sei. Verwendet man unreines Fuchsin, läuft man in Gefahr, daß sich die Lösung nur mangelhaft oder noch langsamer entfärbt.

ohne Zusatz von Na_2O_2 und Salpeter verascht. Die Anwesenheit auch nur der geringsten Spuren Peroxyd oder Nitrit verhindert das Zustandekommen der Bromfuchsinverbindung. Alkoholische Lösungen sind unbrauchbar, da Aldehyde — wie Guareschi schon angibt — eine Br-Reaktion vortäuschen. Die Brom-Konzentration der zu untersuchenden Lösung (weiterhin X genannt) liegt zwischen 0,01 und 0,1%.

Der Übersicht halber teile ich die

Ausführung der Bestimmung

in vier Teile ein. Der erste Teil dient der bereits erwähnten, empirischen Feststellung der Stärke von C (Caporitlösung), bezüglich seiner Fähigkeit Br frei zu machen und aus dem Bromfuchsin Chlorfuchsin entstehen zu lassen. Die angegebene C-Lösung ist so beschaffen, daß mit 0,1 mg Br bei einem Zusatz von 0,2 oder 0,25 oder 0,3 ccm C einmal ein deutlich grauvioletter Farbenton entsteht. Es wird zu 3 Reagensgläsern mit je 0,1 ccm Vergleichslösung je 1 ccm Säure, dann zu den einzelnen Gläsern die genannten Volumina C, die man aus einer Mikrobürette mit 0,05 ccm Skalenteilung zufließen läßt, zugesetzt. Schließlich kommt zu jedem Glas 1 ccm Fuchsin-SO_2. Eine der Proben wird grauviolett.

Mit dem Volumen von C, das den Übergangston ergeben hat, wird im zweiten Teil die approximative Bestimmung des Br in X vorgenommen, indem wir diese Menge C nacheinander mit 0,1, 0,2, 0,5, 0,8 und wenn notwendig 1,0 ccm von X zusammenbringen, bis ein grauvioletter Ton auftritt oder eine Probe violett wird. (Die Reihenfolge der übrigen Zusätze ist ein für allemal dieselbe.) Haben wir so einen grauvioletten Reaktionsausfall erhalten, so wissen wir, daß in dem betreffenden Volumen ungefähr 0,1 mg Br sein wird. Fehlt der Übergangston und ist ein Inhalt gelb geworden, die nächste Probe violett, so ist klar, daß der Übergangston zwischen den zwei angewandten Volumina liegen muß. Ist 0,1 ccm schon violett, ist zu viel Br in X; die Lösung ist zu verdünnen. Ist 1,0 noch ausgesprochen gelb, so ist weniger als 0,1 mg Br vorhanden; ein Fall, der gesondert besprochen werden muß.

So kennen wir annähernd die Beziehungen von X und Cl_2. Im dritten Teil wird zur Anstellung des Vergleichs mit dem aus Teil 2 sich ergebenden Volumen eine Farbenreihe — violett, grauviolett, gelb — hergestellt, die durch Zusatz wechselnder Mengen C entsteht. Beispielsweise: 0,25 ccm C hat mit 0,1 mg Br grauviolett gegeben, 0,3 ccm X mit 0,25 ccm C desgleichen, dann muß 0,3 ccm X mit 0,2 ccm C violetten und mit 0,3 ccm C gelben Reaktionsausfall ergeben.

Im vierten Teil werden solche Farbenreihen — ohne das Analysenmaterial nochmals in Anspruch zu nehmen — mit steigenden Mengen der Vergleichslösung — 0,1, 0,125, 0,15, 0,175, 0,2 usw. mg Br — die man mit einer in $^1/_{100}$ ccm geteilten Pipette der Vorratsflasche entnimmt, hergestellt. Durch Nebeneinanderhalten der Farbenreihen von X aus Teil 3 und den entsprechenden aus Teil 4 kann dann abgelesen werden, daß soundsoviel ccm X mehr oder weniger mg Br enthalten als 0,1 bzw. 0,125 mg Br usw.

Ein

Beispiel

mag den Hergang deutlicher illustrieren.

(Zum Zwecke der leichteren Verständigung und Vereinfachung des Beispiels — aber nur zu diesem Zwecke — führe ich hier eine Zeichensprache ein. Es soll heißen: + = violett, — = gelb, ± = grauviolett. Mit Einklammerungen und Fragezeichen werden noch feinere Schattierungen ausgedrückt. Es ist aber festzuhalten, daß stets die Gläser und Farben selbst verglichen werden müssen, nur so werden kleine Nuanceunterschiede erkannt. Die Farbenreihen mit gleichen Zeichen haben keineswegs den gleichen Bromgehalt, sondern können geringe Mengen mehr oder weniger enthalten, was bei direktem Vergleich nicht entgeht.)

Filtrat 14,5 ccm.

I. Teil: 0,1 mg Br mit 0,15 0,2 0,25 ccm C
ergibt + (±) —

II. Teil: 0,1 ccm X mit 0,2 ccm C
ergibt —
0,2 ccm X mit 0,2 ccm C
ergibt —
0,5 ccm X mit 0,2 ccm C
ergibt +
± muß also zwischen 0,2 und 0,5 ccm liegen; daher im

III. Teil: 0,3 ccm X mit 0,15 0,2 0,25 ccm C
ergibt + (±) — } (I)

} 1 ccm H_2SO_4 und 1 ccm Fuchsin zu jedem Glas, das erste nach Füllung mit der Bromlösung, das zweite nach C-Zusatz.

IV. Teil: mg Br mit	0,15	0,2	0,25	0,3	0,35 ccm C	
0,1	+	(±)	—			(1)
0,125 [1]	+	+	((±))	—		(2)
0,15		+	±	—		(3)
0,175		+	((±))	—		(4)
0,2			+	±	—	(5)

1) Die Empfindlichkeit der Reaktion geht schon aus den Farbenunterschieden hervor, die Differenzen von 0,025 mg hinterlassen.

Vergleichen wir jetzt Reihe (I) mit (1) und (2), so erhellt aus den Gläsern mit 0,2 ccm C-Zusatz, daß (I) mehr Br enthält als (1) oder in 0,3 ccm X mehr als 0,1 mg Br sind; ferner, daß (I) weniger als (2) Br besitzt, mithin in 0,3 ccm X weniger als 0,125 mg Br sind.

Ergebnis: 0,3 ccm X = 0,1 — 0,125 mg Br.

Im Mittel, wie wir mit hinreichender Genauigkeit für physiologische Zwecke meist rechnen dürfen:

0,3 ccm = 0,112 mg Br; 1 ccm = $0{,}37^3$ mg; 14,5 ccm = $5{,}4^1$ mg Br.
Gegeben waren: $5{,}5^9$ mg Br (7,2 mg NaBr).

In dem hier durchgeführten Beispiel liegen die Verhältnisse insofern günstig, als die Interpolation zwischen 0,1 und 0,125 mg zufällig in die Nähe des wirklichen Wertes 0,3 ccm = $0{,}11^5$ mg Br führt. Der wahre Br-Wert könnte, ohne daß es in unserem Ergebnis zum Ausdruck kommt, näher an 0,1 oder näher an 0,125 mg statt fast in der Mitte liegen. Das Gesamtresultat würde dann, da die Einzelbeobachtung in unserem Fall mit $\frac{14{,}5}{0{,}3} = 48{,}3$ multipliziert werden muß, unter anderen Bedingungen wesentlich schlechter ausfallen. Je kleiner die Gesamtbrommenge, desto kleiner natürlich der Fehler für das Endergebnis. Wenn es bei größeren Mengen, aber auf größere Genauigkeit ankommt, könnte man den Fehler dadurch verkleinern, daß man, statt mit 0,1—0,2 mg Br zu arbeiten, größere Mengen nimmt. Aber das hat seine Grenze, weil, je höher man über 0,2 mg Br hinausgeht, der Vergleich dadurch ungemein erschwert wird, daß unter Beibehaltung der Cl_2-Konzentration und der Abstände von 0,05 ccm sich die Zahl der Gläser vermehrt, die Übergangstöne enthalten. Konzentriert man die Chlorlösung oder steigt man beim $Ca(OCl)_2$-Zusatz in größeren Raumteilabständen, so leidet wiederum die Empfindlichkeit der Bestimmung und nichts wäre damit gewonnen.

Man kann jedoch den erwähnten Fehler sehr gut herabsetzen und die Annäherung an den wahren Wert erhöhen, wenn man bei ausreichendem Analysenmaterial noch weitere Farbenreihen mit jeweils um $^1/_{10}$ ccm größerem Volumen von X darstellt und die vorhin rechnerisch ausgeführte Interpolation auf diese Weise sich experimentell selber regeln läßt.

Zu diesem Zweck werden im III. Teil noch Farbenreihen mit 0,4 und 0,5 ccm von X angefertigt.

0,4 ccm X mit	0,15	0,2	0,25	0,3 ccm C		(II)
	+	+	±	—		
0,5 ccm X mit	0,15	0,2	0,25	0,3	0,35 ccm C	(III)
		+	+	(±)	—	

Vergleicht man (II) mit (3) und (4), so ergibt sich — was nicht aus den Zeichen (vgl. den Kleindruck zu Beginn des Beispiels) aber aus dem unmittelbaren Vergleich hervorgeht —, daß 0,4 ccm X etwas mehr als 0,15 und weniger als 0,175 mg Br, daß ferner aus Vergleich von (III) mit (4) und (5) 0,5 ccm X mehr als 0,175 und weniger als 0,2 mg Br enthalten. Damit sind uns 3 Ungleichungen gegeben:

$$\begin{array}{llllllll} 0{,}1 & \text{mg} & \text{Br} & < 0{,}3 & \text{ccm} & \text{X} & < 0{,}125 & \text{mg Br} \\ 0{,}15 & » & » & < 0{,}4 & » & » & < 0{,}175 & » \; » \\ 0{,}175 & » & » & < 0{,}5 & » & » & < 0{,}2 & » \; » \end{array}$$

die wir auf 0,1 ccm umrechnen

$$\begin{array}{llllllll} 0{,}033 & \text{mg} & \text{Br} & < 0{,}1 & \text{ccm} & \text{X} & < & 0{,}042 \\ \boxed{0{,}0375} & » & » & < 0{,}1 & » & » & < & 0{,}044 \\ 0{,}035 & » & » & < 0{,}1 & » & » & < & \boxed{0{,}04} \end{array}$$

Die sich am nächsten liegenden Werte der linken und rechten Seiten müssen dem wahren Wert sich am besten nähern.

$$\begin{array}{lll} & 0{,}1 \text{ ccm} & = 0{,}0375 - 0{,}40 \text{ mg Br; im Mittel für } 1{,}0 \text{ ccm} \\ & 1{,}0 \;\; » & = 0{,}38^7 \text{ mg Br} \\ \text{für} & 14{,}5 \;\; » & = 5{,}61 \;\; » \;\; » \end{array}$$

Der wahre Wert unseres Beispiels ist $0{,}38^5$ bzw. $5{,}5^9$ mg, dem wir uns auf diese Weise erheblich mehr genähert haben, als mit der einmaligen Beobachtung mit dem Ergebnis $0{,}37^3$ bzw. $5{,}4^1$ mg Br. (Statt des Mittelwerts ziehe ich vor, die beiden Grenzwerte anzugeben.)

Einer besonderen Erwähnung bedarf noch der Zeitpunkt, in dem die Farbenreihen verglichen werden sollen. Angesichts der bereits erwähnten geringen Reaktionsgeschwindigkeit, darf nicht umgehend nach dem Fuchsinzusatz der Vergleich vorgenommen werden. Der Endzustand des chemischen Vorgangs ist immer abzuwarten. Andererseits dürfen ältere Farbenreihen nicht mit frischen verglichen werden. Die Farblösung hält sich nämlich nicht, sie flockt aus, so daß man nach Stunden zu Boden sitzende, flockige Farbstoffteilchen und eine überstehende, farblose, klare Flüssigkeit vor sich hat. Es geht natürlich nicht an, zwischen eben hergestellten und ausflockenden oder ausgeflockten Farbenreihen Vergleiche zu ziehen. Man vergleiche also Farbenskalen innerhalb 20 Minuten nach ihrer Herstellung. Da jedoch die Farbflocken ganz ausgezeichnet die einzelnen Farbqualitäten wiedergeben, ist es auch möglich, den Vergleich nach 12 bis 24 Stunden anzustellen. Man verfährt dabei genau so wie bei den Lösungen, nur ist Vorsorge zu treffen, daß man beim Ansetzen des

Versuchs alle etwa in Betracht kommenden Reihen von 0,1 bis 0,2 oder 0,3 Br fehlerlos anfertigt. Eine Nachlieferung eines oder mehrerer Gläser zur Vervollständigung ist nicht statthaft, da in dem inzwischen verstrichenen Zeitraum die Caporitlösung sich mit Sicherheit etwas verändert hat und damit die Versuchsbedingungen geändert sind. In solchen Fällen wäre die ganze Analyse zu wiederholen.

Bei einer Konzentration von 0,1 mg in 1 ccm braucht man zur Bestimmung wenigstens 6—7 ccm, was dann einem Gesamtgehalt von 0,6—0,7 mg Br entspricht. Da man aber, wenn statt 1 ccm Fuchsin nur 0,5 ccm zugesetzt werden und auch die Menge des Oxydans auf 0,05 und 0,1 ccm heruntergeht, noch im Notfall Farbenreihen mit 0,04, 0,05 und 0,075 g Br erhält, kann man gelegentlich auch noch eine Gesamtmenge von 0,4 mg Br als unterste Grenze quantitativ erfassen.

Der Umstand, daß bei meiner Methode verschiedene Farbdichten verglichen werden, da ja Vergleichslösung und zu prüfende Lösung in verschiedenen Volumina verwandt werden, ist nach meiner Erfahrung belanglos. Zu beiden Vergleichsobjekten kommt soviel Flüssigkeit (Säure, Fuchsin und Caporit), daß der Unterschied in der Farbdichte praktisch ausgeglichen wird.

Schließlich sei noch hervorgehoben, daß der quantitative Nachweis[1]) von Br bei einer Verdünnung von 2 : 100000 in 1 ccm gut gelingt. (Walter[2]) gibt mit der Guareschischen[3]) Originalmethode 1 : 10000 an.) Man ändert für diesen Fall die Reihenfolge der Zusätze, indem man der angesäuerten Br-Lösung erst 0,4 ccm Fuchsin-SO_2, dann tropfenweise Caporit zusetzt. Bei 0,02 mg Br in 1 ccm entsteht ein deutlicher violetter Ring.

Zum Schluß folgen einige Analysenresultate. Auf Wiedergabe weiterer, ausführlicher Beleganalysen muß ich, da die Methode kurze, eindeutige Protokolle nicht gestattet, angesichts der derzeitigen Raumnot verzichten.

Die Anwendung der Methode wird vor allem für kleine Br-Mengen angezeigt sein, denn erstens versagen für diese die übrigen Bestimmungen und zweitens liefert sie, wie aus der Tabelle ersichtlich, gerade bei Mengen von 2—12 mg, die günstigsten Resultate.

---

1) Daß Walter[2]) jüngst auch im Goldchlorid ein empfindliches Reagens auf Br gefunden hat, sei erwähnt.

2) Walter, Untersuchungen über die Permeabilität der Meningen. Zeitschr. f. d. ges. Neurol. 1919, Bd. 47, S. 380.

3) Guareschi, s. S. 18.

Versuch Nr.	Material	Filtrat bzw. Lösung in ccm	Gefunden Br		Gegeben Br in mg
			Grenzwerte in mg	Mittelwerte in mg	
5	15 mg NH_4Br in 10 ccm Serum	9,5	—	11,5	12,2
6	4,4 mg Bromhexahydrobenzolsäureamid	4,2	—	1,68	1,71
7	6,5 mg Bromhexahydrobenzolsäureamid	6,5	—	2,1	2,52
W_0	71,0 mg NaBr in physiologischer NaCl-Lösung	26,8	—	56,9	55,2
W_1	8,8 mg NaBr in physiologischer NaCl-Lösung	17,4	—	6,2	6,9
W_2	7,43 mg NaBr in physiologischer NaCl-Lösung	16,3	5,73—6,56	6,14	5,77
W_3	4,0 mg NaBr in NaCl-Lösung unbekannter Konzentration	24,5	3,06—3,43	3,24	3,1
W_4	13,0 mg NaBr in NaCl-Lösung unbekannter Konzentration	20,4	10,1—10,5	10,3	10,0
W_5	15,0 mg NaBr in NaCl-Lösung unbekannter Konzentration	30,5	11,4—12,2	11,8	11,7
P_1	44,0 mg NaBr in Aq. dest.	50,0	28,7—35,1	31,9	34,2
W_6	9,66 mg NaBr in etwa 15% NaCl-Lösung	15,0	—	6,6	7,5
O_1	20,4 mg Br als NaBr aus einer NaCl-freien Lösung	39,5	—	19,2	20,4
O_2	22,0 mg Br als NaBr aus einer NaCl-haltigen Lösung	41,0	20,0—23,2	21,75	22,0
W_7	16,9 mg NaBr in 0,73% NaCl-Lösung	14,8	7,45—8,19	7,82	8,5
W_8	16,9 mg NaBr in Aq. dest.	24,4	8,5—9,4	8,9	8,5
W_9	3,3 mg NaBr in Frosch-Ringer	8,0	—	2,58	2,5
W_{10}	9,9 mg NaBr in Aq. dest.	16,4	8,0—8,25	8,1	7,7

Anmerkung bei der Korrektur. Auf die kürzlich erschienene Arbeit von G. Hartwich, »Eine neue Methode quantitativer Brombestimmung«[1]) stieß ich erst während der Drucklegung meiner Arbeit. Die Hartwichsche Methode, die zum Teil in den Grundlagen mit der beschriebenen Methodik übereinstimmt, scheint sehr gute Resultate zu ergeben. Ob sie sich auch für kleinste Br-Mengen eignet, müßte noch geprüft werden.

1) Bioch. Ztschr. 1920, Bd. 107, S. 202.

III.

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Freiburg i. Br.

Gibt es eine spezifische Wirkung der Bromsalze?

Von

Ernst Oppenheimer.

Nachdem durch E. Frey[1]) die Indifferenz auch der Niere für Cl und Br festgestellt war, ließen sich die zahlreichen Beobachtungen und Mitteilungen (Nencki und Schoumow-Simanowsky[2]), Laudenheimer[3]), Fell[4]), Büchner[5]), Heimannsohn[6]), Fessel[7]), Bönninger[8]), Külz[9]), Hoppe[10]), Hondo[11]) u. a.) über die Brom-

1) E. Frey, Die Ursache der Bromretention. Ein Vergleich der Brom- und Chlorausscheidung durch die Niere. Ztschr. f. exper. Path. u. Ther. 1910, Bd. 8, S. 29.

2) Nencki und Schoumow-Simanowsky, Studien über das Chlor und die Halogene im Tierkörper. Arch. f. exper. Path. u. Pharm. 1894, Bd. 34, S. 313.

3) Laudenheimer, Über das Verhalten der Bromsalze im Körper des Epileptikers. Neurol. Zentralbl. 1897, Bd. 16, S. 461. — Über den Chlor- und Bromsalzstoffwechsel des Epileptikers. Arch. f. Psych. 1901, Bd. 46, S. 1082. — Zur Behandlung und Theorie des Bromismus. Neurol. Zentralbl. 1910, Bd. 29, S. 461.

4) Fell, Schicksale der Bromsalze im tierischen Organismus. Diss. Würzburg 1899.

5) Büchner, Über die Retention von Bromsalzen im tierischen Organismus. Diss. Ebenda 1898.

6) Heimannsohn, Über das Schicksal des bromhaltigen Fettes im Stoffwechsel des Säugetieres. Diss. Ebenda 1903.

7) Fessel, Über das Verhalten des Broms im Tierkörper. Münch. med. Wochenschr. 1899, S. 1270.

8) Bönninger, Die Substitutierung des Chlors durch Brom im tierischen Körper. Ztschr. f. exper. Path. u. Ther. 1907, Bd. 4, S. 414. — Weitere Untersuchungen über die Substituierung des Chlors durch Brom im tierischen Körper, zugleich ein Beitrag zur Frage der Permeabilität der Blutkörperchen. Ztschr. f. exper. Path. u. Ther. 1910, Bd. 7, S. 556.

9) Külz, Können von der Schleimhaut des Magens auch Bromide und Jodide zerlegt werden? Ztschr. f. Biol. 1887, Bd. 23, S. 460.

10) Hoppe, Bedeutung der Ionentheorie für die Behandlung der Epileptiker. Neurol. Zentralbl. 1904, Bd. 23, S. 1070.

11) Hondo, Zur Frage der Substitution des Chlors durch Brom. Berl. klin. Wochenschr. 1902, S. 205.

retention, über das Schicksal der Bromsalze im Tierkörper usw. zu einer zusammenhängenden, dem Verständnis keine Schwierigkeiten bietenden Lehre vom Bromsalzwechsel zusammenfassen. Da die in dieser Beziehung grundlegenden Ergebnisse der Arbeiten von Frey und Ellinger und Kotake[1]) neuerdings in den Stoffwechselversuchen Markwalders[2]) ihre volle Bestätigung gefunden haben, dürfen unsere Vorstellungen bezüglich des Verhaltens des Bromnatriums im Tierkörper, bezüglich der allgemeinen Reaktion des Körpers auf Bromsalzverabreichung als gesichert gelten.

Anders verhält es sich mit den Kenntnissen über die spezifische Reaktion des Nervensystems auf Bromionen. Die Funktionsänderung, mit der dieses Organgebiet, im Gegensatz zur Indifferenz anderer lebenswichtiger Organe, die Zufuhr von Bromsalzen beantwortet, konnte dem Verständnis bisher durch nichts nähergebracht werden. Es hat natürlich nicht an Bestrebungen gefehlt, die die spezifischen, im Nervensystem sich physisch und psychophysisch (Christinger[3])) äußernden Funktionsstörungen und damit auch die Vorgänge bei unserem therapeutischen Handeln erklären wollten. Nachdem die reine Verneinung (Eulenburg und Guttmann[4]), Steinauer[5]) u. a. m.) einer pharmakodynamischen Wirksamkeit der Bromverbindungen überwunden war, durch Krosz[6]) und Albertoni[7]) experimentell[8]) die

1) Ellinger und Kotake, Die Bromretention nach Verabreichung von Bromiden und ihre Beeinflussung durch Zufuhr von Kochsalz. M. Kl. 1910, S. 1474. — Die Verteilung des Broms im Organismus nach Darreichung anorganischer und organischer Brompräparate. Arch. f. exper. Path. u. Pharm. 1911, Bd. 65, S. 87.

2) Bei Markwalder findet sich auch eine ausgezeichnete historische Darstellung der Entwicklung unserer Erkenntnis in der Bromfrage, so daß eine eingehende Betrachtung der Literatur sich hier erübrigt. — Derselbe, Untersuchungen über den Kochsalzwechsel und über die Beziehungen zwischen Chlor- und Bromnatrium beim genuinen Epileptiker. Arch. f. exper. Path. u. Pharm. 1917, Bd. 81, S. 130.

3) Christinger, Über den Einfluß einer wirksamen Epilepsiebehandlung auf die Psyche des Epileptikers. S.-A. aus Epilepsie 1913, Bd. 5.

4) Eulenburg und Guttmann, Über die physiologische Wirkung des Bromkalium. Arch. f. path. Anat. 1867, Bd. 41, S. 91.

5) Steinauer, Untersuchungen über die physiologischen Wirkungen der Brompräparate. Ebenda 1873, Bd. 59, S. 65.

6) Krosz, Über die physiologische Wirkung des Bromkaliums. Arch. f. exper. Path. u. Pharm. 1877, Bd. 6, S. 1.

7) Albertoni, Untersuchungen über die Wirkung einiger Arzneimittel auf die Erregbarkeit des Großhirns nebst Beiträgen zur Therapie der Epilepsie. Ebenda 1882, Bd. 15, S. 248.

8) Auch seitens der Klinik sind viele Beiträge zur Pharmakologie des Broms geliefert worden. Siehe das Literaturverzeichnis bei Steffen, Die salzarme Kost in der Behandlung der Epilepsie. Dissertation. Zürich 1912.

Verminderung der peripheren wie zentralen Reizbarkeit erwiesen war, hat insbesondere die Theorie von v. Wyß[1]) Anklang gefunden, der die Bromidwirkung im Zusammenhang mit den damaligen Kenntnissen vom Schicksal des Broms im Organismus, mit den Wechselbeziehungen zwischen Cl und Br als Chlormangelwirkung auslegte.

Ellinger und Kotake[2]) haben frühzeitig auf den Irrtum, dem v. Wyß unterworfen war, aufmerksam gemacht, indem sie den vollkommenen, gegenseitigen Ausscheidungsantagonismus zwischen Cl und Br festlegten. Es fand sich ferner, daß die chlorarm ernährten Versuchstiere von Grünwald[3]) die v. Wyß zur Stütze seiner Theorie heranzog, mit dem bromvergifteten Tiere eine nur entfernte, oberflächliche Ähnlichkeit besitzen. Und schließlich haben letzthin Januschke[4, 5]) und Mitarbeiter am Froschherzen dargetan, daß es eine spezifische Chlormangelwirkung gar nicht gibt, daß ein Chlordefizit je nach den Begleitumständen verschieden zum Ausdruck kommt. Mit anderen Worten heißt das, daß ganz allgemein für den Eintritt einer charakteristischen bzw. elektiven Wirkung nicht der fehlende, gerade verdrängte Stoff, sondern der körperfremde, neu auftretende Stoff verantwortlich zu machen ist. Eine Anschauung, die a priori schon die einfach natürlichere ist.

Die seinerzeit lebhaft umstrittene Theorie von v. Wyß findet heute wenig Anhänger mehr. Wenn in der einschlägigen Literatur, da der eindeutige, unmittelbare Beweis der Spezifität einer Bromsalzwirkung noch immer aussteht, verschiedentlich der Versuch gemacht wird, aufs neue ihre Unhaltbarkeit zu beweisen, so entspricht das mehr einem psychologisch erklärbaren Bedürfnis der Autoren.

1) v. Wyß, Über das Verhalten der Bromsalze im menschlichen und tierischen Organismus. Arch. f. exper. Path. u. Pharm. 1906, Bd. 55, S. 263 und 1908, Bd. 59, S. 186, ferner Epilepsie II, S. 329. — Die pharmakologischen Grundlagen der Bromtherapie der genuinen Epilepsie. Deutsche med. Wochenschr. 1913, Bd. 39, S. 345. — v. Wyß und Ulrich, Die Bromtherapie der Epilepsie auf experimenteller Grundlage. Arch. f. Psych. 1910, Bd. 46, S. 197.

2) Ellinger und Kotake, a. a. O., s. S. 30.

3) Grünwald, Beiträge zur Physiologie und Pharmakologie der Niere. Arch. f. exper. Path. u. Pharm. 1909, Bd. 66, S. 360.

4) Januschke, Physikalisch-chemische Wirkungsbedingungen des Broms im Organismus und Schlußfolgerungen für die Therapie. Ztschr. f. d. ges. exper. Med. 1918, Bd. 6, S. 16. — Funktionelle Unterscheidung von Bromidwirkung und Chlordefizit im Organismus. Ther. Monatsh. 1913, S. 772.

5) Januschke und Inaba, Über physikalisch-chemische Wirkungsbedingungen des Broms im Organismus und einen Vergleich der Wirkung anorganischer und organischer Brompräparate. Ztschr. f. d. ges. exper. Med. 1913, Bd. 1, S. 129.

v. Wyß hat selbst in seiner letzten Arbeit die Schärfe seiner Formulierung gemildert, und nicht mit Unrecht, und sehr vorsichtig seinen Gegnern geantwortet, daß »es sehr schwer ist, eine spezifische Bromionenwirkung festzustellen«. Es ist besonders dann sehr schwer — ja unmöglich —, wenn bei der Frage nach dem Wirkungsmechanismus des Broms die Cl-Verarmung immer wieder mit in den Kreis der Betrachtungen gezogen wird. Denn damit wird von seiten der Verteidiger der Chlordefizittheorie, wie von seiten ihrer Gegner stets das Unmögliche versucht, die physikalisch-chemisch notwendige Parallelität von Chlorverminderung und Bromvermehrung und vice versa experimentell zu stören oder zu beeinflussen. Man muß bloß die Freyschen[1]) Ergebnisse konsequent zu Ende führen, um zu erkennen, daß der Chlor- und Bromgehalt im Organismus funktionell voneinander abhängige Größen sind, daß mit der Änderung des einen der andere sich nach den bekannten, auch hier anwendbaren Gesetzen der Massenwirkung ändern muß. Denn hier hat v. Wyß zweifellos recht, wenn er in seinem oben erwähnten Vortrag daran festhält, daß die Chlorverarmung das »Wesentliche« beim Zustandekommen einer Bromwirkung sei. Sie ist nur nicht, wie er glaubte, die Ursache, sondern — und das ist m. W. noch nicht in dieser Form zum Ausdruck gebracht — die Bedingung der Wirksamkeit der Bromsalze (abgesehen natürlich von besonderen Versuchsumständen wie Nephrektomie usw.). Das Chlordefizit ist die Bedingung, die Voraussetzung dafür, daß Br-Ionen überhaupt im Organismus zirkulieren, dafür, daß sie nach dem Ausmaß ihrer Menge im Verhältnis der Gesamthalogenkonzentration an die Angriffspunkte gelangen können, von denen sie, wenn sich das Verhältnis zu ihren Ungunsten ändert, wieder verdrängt werden können.

So müssen kleine Mengen Chlor beispielsweise auch verdrängt werden von kleinen Brommengen, deren »volle Wirksamkeit« Bernoulli[2]) unter der Vorstellung, daß »der Chlorverlust durch den Chlorgehalt der Nahrung reichlich gedeckt« sei, für die spezifische Bromwirkung und gegen die Chlordefizitwirkung ins Feld führen möchte. Ebenso entbehren Januschkes[3, 4]) Ausführungen der Beweiskraft, wenn er gleichzeitig mit der chronischen Bromfütterung Kochsalz verabreicht und im Ausbleiben der »äußerlich

1) Frey, a. a. O., s. S. 29.

2) Bernoulli, Untersuchungen über die Wirkung der Bromsalze. Arch. exp. Path. u. Pharm. 1913, Bd. 73, S. 355.

3) Januschke, a. a. O., s. S. 31.

4) Januschke und Maßlow, Über den Einfluß von Calziumionen auf experimentell erzeugte Krämpfe und einen Vergleich der Bromcalzium- und Bromnatriumwirkung. Ztschr. f. d. ges. exper. Med. 1916, Bd. 4, S. 149.

sichtbaren Vergiftungserscheinungen«, im Gegensatz zu anderen Kriterien positiver Wirkung einverleibten Broms, Symptome der Chlorverarmung von denen der Bromionenwirkung trennen zu können glaubt. Seine Beobachtungen sind mit gleicher Wahrscheinlichkeit so zu deuten, daß die absolute Brommenge sowohl wie die relative — ausgedrückt durch das Verhältnis Br/Cl (Blut) — so herabgesetzt ist, daß sie in dem einen Fall für die sichtbaren Wirkungen, beispielsweise der aufsteigenden Ataxie v. Wyß', nicht ausreicht und andererseits der Schwellenwert des Br (= Chlordefizit!) gerade für die speziellen Funktionsänderungen, beispielsweise der Unterdrückung der Kampferkrämpfe (Januschke), schon erreicht war. Und noch weniger kann ich in der folgenden Argumentation Januschkes: »Der Heilerfolg kann demnach nur auf Bromidionenwirkung beruhen«, wenn epileptische Anfälle durch gleichzeitige Darreichung von äquivalenten NaBr- und NaCl-Dosen prompt unterdrückt werden, einen schlagenden Beweis gegen eine Chlormangelwirkung erblicken. Denn es muß immer wieder betont werden, solange Bromion im Körper sich befindet, so lange muß auch unter sonst normalen Bedingungen ein größeres oder geringeres Chlordefizit bestehen. Es sind daher alle Versuche, die, Kochsalz- und Bromsalzgaben variierend, dem Mechanismus der Bromwirkung auf die Spur gehen wollen oder zwischen Cl-Verarmung und spezifischer Bromwirkung entscheiden wollen, verlorene Mühe.

Aus dem Zirkulus, in den das Wechselspiel von Cl und Br immer wieder hineinführen muß, leitet uns erst die Betrachtungsweise heraus, die die Erscheinungen nach Br-Verabreichung im einzelnen analysiert. Januschke[1]) und seine Mitarbeiter haben, nach dem Vorgang Albertonis[2]) diesen Weg in den letzten Jahren neuerdings beschritten. Sie konnten im Zentralnervensystem Angriffspunkte für das Brom nachweisen, die je nach Stärke des Bromangebots mit Funktionsänderung antworten. So werden die Zentren, die durch Kampfer (Medulla), Kokain (Großhirn und Hirnstamm), Pikrotoxin, Strychnin (Rückenmark) erregt werden, durch Brom in ihrer Erregbarkeit ganz oder sehr erheblich herabgesetzt. Hierher gehört auch der akute Bromschlaf, den Januschke beim Meerschweinchen erzeugen konnte, und der mir auch bei der weißen Ratte gelang. Die Umstände liegen bei diesen Versuchen insofern günstig, als es Januschke gelang, auch nach Nephrektomie, die die Tiere zwangsweise auf ihrem normalen Chlorgehalt hält, die akute Bromwirkung in Form des Schlafes zu erzeugen.

Natürlich sagen derartige Beobachtungen über den Mechanismus der Wirkung selbst nichts aus. Wir können immer wieder nur den einen Schluß ziehen, daß nicht für alle Gewebe die Gleichwertig-

---

1) Januschke, a. a. O., s. S. 31.

2) Albertoni, a. a. O., s. S. 30.

keit von Cl und Br gilt. Die Folge der Freyschen[1]) Versuche war vor allem die Erkenntnis, daß die chemisch nahe Verwandtschaft der beiden Halogene auch physiologisch zum Ausdruck kommt. Die vollwertige, gegenseitige Vertretbarkeit zeigt sich in der Indifferenz der Niere (Frey[1])), der roten Blutkörperchen (Bönniger[2])), des Herzens (Januschke[3])). Auch aus allgemein physiologischen Vorgängen geht ihre physiologische Verwandtschaft hervor; so bei der Regulation des osmotischen Druckes, für den der Organismus beide Halogene entsprechend ihrem Molekulargewicht heranzieht (Blutversuche Bönnigers[2])) und bei der durch NaBr erzielte Besserung an dessen durch Cl-Entziehung erkranktem Hund, ferner bei der Bromsalzinfusion van Leersums[4]) bei entbluteten Tieren, so auch bei den im Br-Medium wie in Cl-Medien gleichartig sich vollziehenden Entwicklungs- und Regenerationsvorgängen niederer Tiere, wie sie Herbst[5]) an Tubularien und Eiern von Echinus feststellen konnte.

Angesichts dieser Analogie chemischer und physiologischer Eigenschaften lag der Gedanke nahe, daß dort, wo im Tierkörper sich Unterschiede zwischen Cl und Br bemerkbar machen, sich Vorgänge abspielen, die auch auf dem Unterschied im rein chemischen Verhalten beruhen. Die Chemie der Halogene lehrt, daß Dissoziation, Löslichkeit der Halogensalze, die Leichtigkeit, mit der aus dem einen oder anderen das freie Halogen entsteht usw. in gesetzmäßiger Abhängigkeit von dem Atomgewicht der Elemente sich graduell unterscheiden. Die Möglichkeit lag vor, daß in den Geweben, die bei Br-Gaben mit geänderter Funktion reagieren, im Gegensatz zu jenen, in denen nur der allgemein typische Halogencharakter zum Ausdruck kommt, die Bedingungen erfüllt sind, unter denen einer dieser graduellen physikalischen Unterschiede in Erscheinung zu treten vermag. Binz[6]) hat Ähnliches — auf Beobachtungen von Schulz[7]) fußend,

1) Frey, a. a. O., s. S. 29.

2) Bönniger, a. a. O., s. S. 29.

3) Januschke, a. a. O., s. S. 31.

4) van Leersum, Die Ersetzung physiologischer Kochsalzlösung durch äquimolekulare Lösungen einiger Natriumverbindungen zur Anwendung nach starkem Blutverlust. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1903, Bd. 49, S. 87.

5) Herbst, Experimentelle Untersuchungen über den Einfluß der veränderten chemischen Zusammensetzung des umgebenden Mediums auf die Entwicklung der Tiere. Ztschr. f. wiss. Zool. 1893, Bd. 55, S. 446. — Über die zur Entwicklung der Seeigellarven notwendigen anorganischen Stoffe, ihre Rolle und ihre Vertretbarkeit. Arch. f. Entw.-Mech. 1901, Bd. 11, S. 617.

6) Binz, Vorlesungen über Pharmakologie. Berlin, Hirschwald, 1886, S. 216. — Über Jodoform und Jodsäure. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1878, Bd. 8, S. 328.

7) H. Schulz, Die Zerlegung der Chloride durch Kohlensäure. Arch. f. d. ges. Physiol. 1882, Bd. 27, S. 454.

nach denen Brommetalle »schon durch Kohlensäure gelockert werden« — bereits im Jahre 1886 diskutiert. Er hielt es für wahrscheinlich, daß Br sich aus NaBr »abspalten« kann und in Molekularform narkotisch wirke. Der Gedanke ist dann erst wieder neuerdings[1]) von Januschke[2]) aufgenommen worden und in der Überlegung, daß mit dem NaBr-Molekül die verschiedensten Umsetzungen in vivo vor sich gehen könnten, hat er Versuche mit molekularem Br, Hypobromit- und Bromationen und Bromeiweiß angestellt. Mit keinem dieser Reaktionsprodukte war dieselbe Wirkung wie mit dem Bromidion zu erzielen. Per exclusionem macht Januschke deshalb allein diese für die spezifische Wirkung verantwortlich. Doch sind die Möglichkeiten der Veränderungen, denen das NaBr ausgesetzt sein könnte, mit den paradigmatischen Versuchen Januschkes nicht erschöpft. Die Organe, in denen wir den Angriffspunkt der Bromwirkung lokalisieren müssen, sind die lipoidreichsten des Organismus, so ist daran zu denken, daß das aus der Natriumverbindung freiwerdende Br mit den größtenteils noch chemisch ungeklärten, aber jedenfalls an ungesättigten Bindungen relativ reichen Stoffen in Reaktion treten könnte, etwa so, daß ungesättigte Fettsäuren bromiert werden. Außerdem ist gegen Januschkes Schluß per exclusionem der Einwand zu erheben, daß gar nicht der aus dem Alkalihalogen sich neubildende, Hypobromit- usw. -ionen enthaltende Stoff, also das Reaktionsprodukt die gesuchte pharmakodynamische Wirkung entfaltet, sondern der Vorgang der Umlagerung, die Reaktion selbst das Substrat der Wirkung bilden kann. Trifft irgendeine dieser Annahmen zu, so müßte im Gehirn bromvergifteter Tiere sich Brom in einer Form nachweisen lassen, in der die Identität mit NaBr ausschließbar ist.

Meine Untersuchungen haben sich in dieser Richtung bewegt. Die Voraussetzung zur Beantwortung der gestellten Fragen war natürlich eine sehr empfindliche quantitative Analysenmethodik. Eine solche ist von mir in der vorangehenden Arbeit beschrieben, so daß weiteres Eingehen auf die Art der Bromanalyse sich hier erübrigt.

Versuche.

Die Trennung von anorganischem Br-Salz und organischem Brom in den Organen konnte mit Dialyse oder auf Grund ihrer Löslichkeit in verschiedenen Lösungsmitteln vorgenommen werden.

1) Im Jahre 1886 hat noch Monnikendam (Diss. Amsterdam, zitiert nach Maly, Jahresber. 1886, Bd. 16, S. 97) mit den damaligen Methoden das Freiwerden von Br und Jod aus ihren Salzen im tierischen Organismus vergeblich festzustellen versucht.

2) Januschke, a. a. O., s. S. 31.

Dialyseversuche, bei denen so lange Gewebe gegen destilliertes Wasser dialysiert wurde, bis kein Br in der Außenflüssigkeit mehr nachzuweisen war, ergaben infolge des derzeitigen mangelhaften Dialysenmaterials (nachweisliche Eiweißdurchlässigkeit) inkonstante und unzuverlässige Resultate.

Ich schlug den zweiten Weg ein und wählte als Lösungsmittel Benzol, das am wenigsten Wasser aufnimmt und als solches, wie ich mich in Vorversuchen überzeugte, auch bei dem folgenden Verfahren kein NaBr aufnimmt.

Die Tiere wurden auf der Höhe der Bromvergiftung meist durch Entbluten getötet, die Organe sofort herausgenommen und mit Natrium sulfuricum siccum zu einem Pulver verrieben. Die zerriebenen Organe wurden weiter im Hochvakuum (Gaede-Pumpe) über Schwefelsäure zur Staubtrockne gebracht, das trockene Organ-Glaubersalzgemisch mit Benzol in der Wärme am Rückflußkühler wiederholt bis zur Erschöpfung extrahiert. Die vereinigten Benzolextrakte habe ich anfangs zu filtrieren gesucht, bin aber später zum Zentrifugieren übergegangen, da die Filtration infolge von Suspensionsbildungen außerordentlich langsam vor sich geht und außerdem unvollkommen ist. Das Filtrat bleibt auch bei wiederholter Filtration meist trüb, während sich beim Zentrifugieren eine klare, durchsichtige Flüssigkeit bildet, die sich von dem fest am Boden sitzenden Na_2SO_4 und nicht extrahierbaren Organteilen gut abgießen läßt. Durch mehrfaches Waschen des Bodensatzes mit Benzol und wiederholtes Zentrifugieren wurden Verluste vermieden. Die so erhaltenen Benzolextrakte wurden durch Destillation und Abdampfen vom Benzol befreit und unter Zusatz von Alkali — ohne Nitrat und Superoxyd — verascht. Blieben nach dem ersten Glühen unverbrannte Kohleteilchen zurück, so wurde der Glührückstand im Veraschungstiegel mit Wasser aufgenommen, einige Minuten vorsichtig auf Siedetemperatur gebracht, das Wasser wieder abgedampft und nochmals der Rückstand geglüht. Ich erhielt dann eine fast weiße Asche, die mit wenig warmem Wasser ausgelaugt wurde. Die Aschelösung wurde filtriert und mit dem Filtrat, das durchschnittlich 10 ccm betrug, die Br-Bestimmung vorgenommen.

Tierversuche.

Zur Erzielung einer akuten Br-Vergiftung waren nach dem Vorgang Januschkes Meerschweinchen die geeignetsten Tiere.

Bei einer Menge von 0,4—0,5 g NaBr pro 100 g Tier, subkutan, fallen die Tiere nach 4, spätestens 6 Stunden in festen Schlaf, in dem sie nach 18—24 Stunden eingehen oder aus dem sie sich unter Umständen nach kleineren Bromidmengen im Laufe eines Tages erholen. Meine Tiere verhielten sich nach der Injektion, in der »Latenzzeit«, und auf der Höhe der Bromvergiftung genau wie Januschke und Inaba beschreiben. Neben dem Meerschweinchen zog ich noch weiße Ratten zu Versuchen heran und konnte auch an dieser Tiergattung nach Bromnatriuminjektionen den akuten Bromschlaf feststellen.

Versuch 5.

Weiße Ratte, 120 g Gewicht.

9,30 Uhr. 4 ccm einer 10%igen NaBr-Lösung, subkutan in linke und rechte Flanke. Die Injektion ist schmerzhaft. Unmittelbar nach der Injektion bleibt das Tier regungslos in Seitenlage (Schock?), läuft aber nach 3 Minuten lebhaft wie ein normales umher.

10,20 Uhr. Tier munter und freßlustig, setzt sich zur Wehr.

11,50 Uhr. Tier sitzt ruhig im Käfig, schläfrig, säuft bei unmittelbarem Vorhalten des Wassernapfes. Andeutung von katatonischem Zustand.

1,00 Uhr. Feines Zittern des ganzen Körpers; läßt sich aufnehmen, beim Absetzen Spreizen der Hinterbeine. Diese werden nicht wieder angezogen.

3,00 Uhr. Tier liegt schlafend in Seitenlage. Wird es passiv aufgerichtet, fällt es prompt wieder in Seitenlage zurück. Kneifreflexe erhalten.

5,00 Uhr. Zustand unverändert. Chemosis der Augenbindehäute. Tier fühlt sich kühl an, kommt in den Wärmekasten.

Am nächsten Morgen tot im Käfig.

Sektion: Injektionsstellen sulzig ödematös, sonst kein Befund. Gehirn, Leber, Niere zur Br-Bestimmung.

Die Organe werden wie oben angegeben verarbeitet. Die quantitative Br-Bestimmung in der Niere verunglückt.

Gehirn 1,5 g enthält etwa 1,0 mg benzollösliches Brom. (Die Methode war zu der Zeit noch nicht so ausgebildet, daß genauere Werte erhalten werden konnten.)

Leber 3,0 g, schwache, aber deutliche Br-Reaktion des Benzolextraktes. Etwa 1,2 mg nicht benzollöslichen Broms im Extraktrückstand.

Das Ergebnis, daß in der Tat in einem Br-vergifteten Tier Br sich nachweisen ließ, das nicht die Eigenschaften des injizierten Bromsalzes (Benzolunlöslichkeit) besaß, war neu und veranlaßte weitere Versuche.

Tabelle 1.

Versuch Nr.	Tier	Gewicht g	Subkutane Injektion von	Organ	Gewicht g	Gefundenes benzollösliches Br in mg
6	Ratte	230	3,8 ccm 20%igem NaBr 0,33 g pro 100 g Tier	Gehirn	1,8	+
8	Meerschweinchen	510	12,5 ccm 20%igem NaBr 0,49 g pro 100 g Tier	Gehirn	3,0	0,68
				Leber	17,0	1,24—1,39
9	Meerschweinchen	350	14,0 ccm 10%igem NaBr 0,4 g pro 100 g Tier	Gehirn und Rückenmark	5,0	1,35—1,42
				Blut	9,0	—
11	Meerschweinchen	420	8,5 ccm 20%igem NaBr 0,42 g pro 100 g Tier	Gehirn	3,5	1,25
				Leber	12,0	etwa 1
				Linke Niere	4,0	+

Aus diesen Versuchen ging mit Deutlichkeit hervor, daß auf irgendeine Weise ein Teil des in die Blutbahn übergetretenen, injizierten Broms — wenn auch in geringen Mengen — in den Organen chemisch oder physikalisch-chemisch eine Zustandsänderung erfährt, die es benzollöslich macht.

Um diesem Phänomen weiter nachzugehen, wurden auch Teile normaler menschlicher Organe im Mörser mit NaBr-Lösungen zu einem gleichmäßigen Brei, dann mit Na_2So_4 bis zum Pulverzustand (meist die 1½—2 fache Menge) verrieben und weiter wie oben angegeben behandelt.

Tabelle 2.

Versuch Nr.	Organ	Gewicht g	Verrieben mit 20%igem NaBr ccm	Gefundenes benzollösliches Br in mg
12	Gehirn	5,0	0,2	12,07
13	»	5,0	0,4	13,69—14,44
16	»	10,0	0,2	13,82
17	»	10,0	0,4	14,34
18a	Leber	5,0	0,2	1,13
18b	Niere	5,0	0,4	1,65
18c	Nebenniere	3,0	0,2	0,64—0,76

Die partielle Änderung in den Lösungsverhältnissen des NaBr, oder — ohne etwas zu präjudizieren — die Entstehung benzollöslichen Broms, die bei Bromnatrium-vergifteten Tieren beobachtet wurde, beruhte somit nicht auf Vorgängen, die sich im lebenden Tierkörper allein abspielen. Weiter geht hervor, daß quantitative Unterschiede in bezug auf die Fähigkeit, Teile des NaBr benzollöslich zu machen, zwischen den einzelnen Organen bestehen und zwar derart, daß diese Fähigkeit mit dem Gehalt an benzollöslichen Organteilen, d. h. fettähnlichen, lipoiden Stoffen parallel läuft. Hingegen ergeben sich aus den angeführten Zahlen keine Beziehungen zwischen dem in seiner Löslichkeit veränderten Br und der Menge des verwandten Organs. Die Beziehungen zu den Lipoiden traten noch deutlicher hervor, als ich die Versuche auf andere Stoffe ausdehnte.

Die Versuche mit Eigelb ergänzen die Versuche mit den Organstücken, so daß der Schluß, daß der Gehalt an Phosphatiden und anderen Lipoiden mit den relativ hohen und gleichmäßigen Werten an benzollöslichem Brom in Zusammenhang steht, wohl berechtigt ist. Daß die Benzollöslichkeit eines Stoffes nicht allein für die Erscheinung verantwortlich gemacht werden darf, beweisen die Versuche mit

Tabelle 3.

Versuch Nr.	Verwendet	Menge g	Verrieben mit 20%igem NaBr ccm	Gefundenes benzollösliches Br in mg
19	Eigelb	8,0	0,2	7,2–7,7
20	»	7,0	0,2	6,86
21	»	6,9	0,2	7,6
14	menschliches Fettgewebe	1,5	0,2	—
15	Schweineschmalz	2,0	0,4	—[1])
	»	2,0	0,8	(+?)
24	»	1,2 } beide in Alkohol	0,1	+ (!) weniger als 0,2
	mit Cholesterin	0,1 } aufgenommen	—	—
23	10,3 Lanolin mit	1,0	—	0,9—1,2
	9,0 NaBr, 20%	1,0	—	0,8—1,3
	davon an verschiedenen Tagen	1,0	—	0,84—1,05
25	Walrat	1,0	0,2	etwa 0,4 (wiederholt)

menschlichem Fett und Schweineschmalz, die in der Hauptsache einfache Ester gesättigter Fettsäuren mit niederem Alkohol darstellen. Die Richtung, in der sich die Gedankengänge von selbst weiterbewegten, geht aus dem Versuch hervor, bei dem zu gewöhnlichem Fett (Schweineschmalz) Cholesterin zugesetzt wurde. Die Wahl mußte zuerst auf Cholesterin fallen, da es nicht ausgeschlossen schien, daß dieses auf Grund seiner ungesättigten Bindung im Molekül irgendwie mit HBr bzw. abgespaltenem Br_2 in Reaktion tritt; außerdem wäre es als Repräsentant der Stoffe mit lipoidem Charakter auf Grund seiner Eigenschaft als kristallinischer, gut charakterisierter Körper von Vorteil gewesen, wenn sich eindeutigere Beziehungen zu der zur Diskussion stehenden Beobachtung ergeben hätten. Ein Einfluß des Cholesterins ist unverkennbar. Während reines Schweineschmalz kein NaBr benzollöslich macht, tritt nach Cholesterin eine deutliche Bromreaktion im Benzolauszug auf. Doch ließ sich gleich sagen, daß das Cholesterin nicht allein für jenes Phänomen verantwortlich gemacht werden konnte. Im Vergleich zu den Mengen Br, die der Benzolextrakt der Organe enthielt, war die gefundene Menge Br im Schmalz-

1) Daß bei inniger Vermischung von NaBr mit Schweineschmalz kein benzollösliches Br auftritt, ist bemerkenswert, weil die von Heffter[2]) nachgewiesene Peroxydanwesenheit in diesem Fett a priori ein Freiwerden molekularen Broms erwarten ließ, in gleichem Sinn wie es Heffter vom JK zeigen konnte.

2) Heffter, Über die Zerlegung des Jodkaliums durch Fette. Schweiz. W. f. Chem. u. Pharmaz. 1904, S.-A., Nr. 24.

Cholesteringemisch, bei dem physiologisch unmöglichen Gehalt von 8,2%, viel zu klein.

Im gleichen Sinne ergaben auch die Versuche mit Lanolin, das Cholesterin und Isocholesterin in Esterbindung mit Fettsäuren enthält, daß zwischen Cholesteringehalt und gefundenem Br keine zahlenmäßige Beziehung bestehen kann. Beim Lanolin kam in Frage, ob die übrigen ungesättigten Bindungen des Wollfetts bei der Beeinflussung des NaBr eine Rolle spielen und durch beide Faktoren — Cholesterin und ungesättigte Fettsäuren — die gefundene Menge chemisch erklärt werden konnte. Dagegen sprach die Tatsache, daß ich auch mit Walrat Br in benzollöslicher Form erhielt. Da der Palmitinsäureester des Cetylalkohols — keine ungesättigte Bindung enthaltend, die gleiche Einfachheit des chemischen Baues, wie der der Fette aufweisend — nur im physikalischen Verhalten sich von den Fetten unterscheidet, schien für die Annahme chemischer Vorgänge zwischen fettähnlichen Stoffen und NaBr nunmehr wenig zu sprechen.

Den Einfluß weiterer einzelner Stoffe der Lipoidgruppe auf NaBr zu studieren, ist bei dem derzeitigen Stand der Lipoidchemie äußerst schwierig. Ich habe mich deshalb in meinen Untersuchungen fortfahrend darauf beschränken müssen, das Verhalten eines aus dem Gehirn isolierten Gemisches — in der Hauptsache Phosphatiden — auf NaBr zu demonstrieren.

Ganze menschliche Gehirne wurden von ihren Häuten befreit, durch die Fleischmaschine getrieben und mehrere Tage mit Azeton, das zweimal gewechselt wurde, getrocknet. Vom Azeton wurde abgenutscht und die von wasser- und azetonlöslichen Substanzen befreiten Organe am Rückflußkühler mit Benzol ausgekocht; die Benzolauszüge mit Azeton gefällt und der Niederschlag zu weiteren Versuchen benutzt. Ich erhielt auf diese Weise eine wachsartige, gelbe Masse von homogenem Aussehen, die, an der Luft und am Licht leicht braun werdend, im Dunkeln im Exsikkator aufgehoben werden mußte. Das Lipoidgemisch ließ sich gut mit NaBr-Lösungen zu einer Paste verreiben, die dann weiterhin, wie bei den Organen selbst beschrieben, behandelt wurde.

Wie sich derart vorbereitete Gehirnbestandteile zu NaBr verhalten, geht aus folgenden Versuchsergebnissen hervor.

Tabelle 4.

Versuch Nr.	Menge des benzollöslichen azetonunlöslichen Gehirnanteils in g	Menge zugesetzten NaBr in g	Gefundenes benzollösliches Br in mg
22	0,3	0,1	14,0—15,75
	0,6	0,1	29,6—32,7
26	0,3	0,3	16,0—18,08
32	0,3	0,2	13,8—14,9

Die erhaltenen Bromwerte bewegen sich in derselben Größenordnung wie in den Versuchen mit unvorbereitetem Gehirn. Es ist nicht ausgeschlossen, daß quantitative Beziehungen von gefundenem Br zur Lipoidmenge des Gehirns bestehen, da die Anordnung so getroffen war, daß ungefähr in den zuletzt aufgeführten Versuchen der gleiche Lipoidgehalt vorlag, wie in den Versuchen mit Gehirnstücken. Genaue Angaben kann ich schwer machen, da bei der Behandlungsmethode erhebliche Verluste an Lipoiden eingetreten sind. Ich möchte daher derartigen quantitativen Schlüssen kein allzu großes Gewicht beilegen. Auch tut man gut, die Ergebnisse der Versuche mit den Lipoidgemischen untereinander nicht zu vergleichen, da man infolge der Veränderlichkeit des Gemisches doch stets mit verschiedenem Material arbeitet.

Es war nunmehr zu prüfen, ob die Erscheinung, daß bei NaBr-Zusatz zu Lipoiden Br in benzollöslicher Form auftritt, auch mit der pharmakologischen Wirkung des Br in Verbindung gebracht werden darf. Das Nächstliegende war, festzustellen, ob hier eine spezifische Eigenschaft des Br vorliegt oder ob auch mit anderen Anionen dasselbe Phänomen auftritt.

Daß J_2 aus NaJ sich abspalten wird, war bei der Labilität der Jodide von vornherein zu erwarten. In der Tat erkannte man auch bei Zusatz von Jodiden zum Lipoidgemisch schon ohne chemischen Nachweis, daß J frei wird und sich bei der Vakuumtrocknung verflüchtigte. Eine quantitative Weiterführung des Versuchs hatte somit keinen Sinn. Anders mit Chloriden. Ihre Neigung, über die Wasserstoffverbindung das Halogen abzugeben, ist unter allen Halogenen — abgesehen von den F-Verbindungen — die geringste, und die Tatsache, daß auch NaCl in Gegenwart des Lipoidgemischs Cl in benzollöslicher Form nachweisen läßt, mußte einigermaßen überraschen[1]. Nach Verreibung von

0,3 g Lipoidgemisch mit 0,14 g NaCl (9,3%ige Lösung) fand sich im Benzolextrakt 4,36 mg Cl (Bestimmung als AgCl).

Der Versuch war ein Parallelversuch zu Versuch Nr. 26 (S. 40). Mit den gleichen Mengen desselben Lipoidgemischs war an Stelle des NaBr die äquimolekulare Menge NaCl verrieben worden. Wurde schon Cl gefunden, so hätte man annehmen sollen, daß auch die dem Bromwert entsprechende äquimolekulare Menge Cl als benzollöslich erscheint, wenn überhaupt ein gesetzmäßiges chemisches Verhalten vorliegt. Die Cl- und Br-Werte stehen aber nicht in einem einfachen Verhältnis zu-

1) Die Unlöslichkeit des NaCl in Benzol war vordem geprüft.

einander. 4,36 mg ist nur die 0,56 fache äquimolekulare Menge von den entsprechenden 17 mg Br. Bei weiterer Prüfung der Frage stellte es sich heraus, daß das durch Azeton und Benzolextraktion gewonnene Gemisch nicht halogenfrei war, daß also von Natur aus Cl mit Lipoiden so innig verbunden ist, daß es bei der Versuchsanordnung als benzollösliches Cl gefunden wird. Es galt daher, festzustellen, wieviel bei dem Kochsalzversuch auf Kosten des natürlich vorhandenen und des experimentell zugesetzten gerechnet werden mußte. Gleichzeitig war zu prüfen, ob das bei Vereinigung mit Lipoiden mit NaBr gefundene benzollösliche Br bereits vorhandenes Halogen verdrängt.

Ungefähr gleiche Mengen des Gehirnextraktes wurden einmal mit Wasser, das andere Mal unter Beibehaltung der Flüssigkeitsmenge mit NaBr und ein drittes Mal mit der äquimolekularen Kochsalzmenge verrieben; durch Silbernitratfällung die Cl- bzw. Gesamthalogenzahl festgestellt und durch Brombestimmung im zweiten Fall die Halogene getrennt[1]).

I. 8,619[8] g benzollöslicher, azetonunlöslicher Gehirnextrakt.
Verrieben mit 5,0 Aq. dest.,
gesammelte Benzolauszüge 315 ccm,
davon 145 ccm zur alkalischen Veraschung.
Filtrat 50 ccm 2 Cl-Bestimmungen: 17,95 und 18,6 mg.
Damit in 8,619[8] g Lipoidgemisch im Mittel 39,7 mg Cl = 0,455 % Cl.

II. 9,585[6] g Gehirnauszug.
Verrieben mit 5,0 ccm 20%iger NaBr-Lösung (= 1,0 g NaBr),
gesammelte Benzolauszüge 295 ccm.,
davon 1) 135 ccm alkalisch verascht.
Filtrat 50 ccm.

Br-Bestimmung nach Berglund.	98,6 mg Br
	100,2
Nach neuer Methode	100,0—108,0 mg Br
Im Mittel	101,7
Silbernitratfällung ergab	313,9 mg Ag-Halogene
101,7 mg Br entspricht	238,7 » AgBr
Daher	75,2 mg AgCl = 18,6 mg Cl
Damit in 9,585[6] g Lipoidgemisch	40,66 » Cl = 0,42 %
und	222,2 » Br = 2,32 »

Eine zweite Veraschung mit 60,5 ccm ergab (Protokoll gekürzt)

37,5 mg Cl = 0,39 %
217,5 » Br = 2,27 »

1) Es war naheliegend, gleichzeitig auch das Alkali zu bestimmen, um bei dessen Zunahme den sicheren Schluß auf NaBr im Benzolextrakt ziehen zu können. Obiger Versuch war in diesem Sinne angelegt. Leider sind die entsprechenden Veraschungen nach Neumann verunglückt. Eine Wiederholung des Versuchs ist erst möglich, wenn wieder reines Benzol in genügender Menge erhältlich ist.

III. 9,948 g Gehirnauszug.

Verrieben mit 5,0 ccm 11,4 %iger NaCl-Lösung,
gesammelte Benzolauszüge 165 ccm.
In drei verschiedenen alkalischen Veraschungen gefunden:

87,23 mg Cl = 0,88 %
90,48 » » = 0,91 »
89,5 » » = 0,9 »

Wie sich bei Betrachtung der Werte des benzollöslichen Cl die natürlich vorhandene und die experimentell vermehrte Menge verhält, geht aus den Versuchszahlen zur Genüge hervor. Die vorhandene Menge wird durch NaCl-Zusatz etwa verdoppelt, damit kann die Zunahme an benzollöslichem Cl mit der Aufnahme entsprechenden Broms überhaupt nicht mehr verglichen werden. Interessanter ist die Tatsache, daß durch NaBr-Zusatz und Auftreten benzollöslichen Broms die vorhandene Menge des entsprechenden Cl nicht vermindert wird. Die beiden Zahlen bei I und II stimmen mit hinreichender Genauigkeit überein. Es kann sich hier also kaum um chemische Massenwirkung handeln.

Wir haben in der Reihe der Erscheinungen nicht einen Anhaltspunkt gewinnen können, der für einen dem Gesetz der einfachen und multiplen Proportionen folgenden Vorgang spricht. Somit muß die Annahme, daß bei dem mitgeteilten Phänomen rein chemische Kräfte im Spiele sind, daß eine chemische Reaktion zwischen HBr oder Br_2 und Lipoiden vorliegt, fallen gelassen werden. Es bleibt: die Erklärung auf physikalisch-chemischem Gebiet, in der Kolloidchemie, zu suchen. Aber hierbei ist man vorerst nur auf Vermutungen angewiesen, da exakte Grundlagen noch fehlen. Es mag sich um gesetzmäßige Adsorption, um Adsorptionsverbindungen mit ihren bis zu molekularchemischen Verbindungen fließenden Übergängen, oder um das Entstehen kolloidaler Lösungen des anorganischen Salzes in einem Lösungsmittel, in dem es sonst nicht löslich ist, handeln. Eine Entscheidung ist zur Zeit nicht möglich, da die Beziehungen von Lipoiden, wie aus der einschlägigen Literatur hervorgeht (vgl. z. B. Bang[1]), Fränkel[2]), Peritz[3]), Weil[4])) und anorganischen Salzen äußerst kompliziert und keineswegs geklärt sind. Vielleicht bringen uns — nach

1) Bang, Biochemie der Zellipoide. Erg. d. Phys. 1907, Bd. 6, S. 131.

2) S. Fränkel, Gehirn-Chemie. Ebenda 1909, Bd. 8, S. 212.

3) Peritz, Biochemie des Zentralnervensystems in Oppenheimers Handb. d. Bioch. II, 2. Jena, Fischer 1909, S. 281.

4) Weil, Die Quellung von Rinde und Leitungsbahnen des Großhirns als Funktion ihres chemischen Aufbaus. Arch. f. d. ges. Phys. 1920, Bd. 179, S. 21.

überwundenem Benzolmangel — weitere Versuche für die in erster Linie interessierende Frage nach der pharmakologischen Eigenart der Bromsalze neue Erkenntnis. Es muß einstweilen die Feststellung genügen, daß benzolunlösliches NaBr, wenn es intensiv mit Lipoiden in Berührung kommt, in eine Form übergeht, die den Nachweis benzollöslichen Br gestattet. Kommt den Versuchen ein eindeutiges Ergebnis vorerst nicht zu, so habe ich trotzdem geglaubt, sie veröffentlichen zu müssen, weil auch ein nicht endgültiger Erfolg in dieser komplizierten Materie gelegentlich Veranlassung zu weiterem Fortschritt bieten kann.

Es sei noch darauf hingewiesen, daß es nach den mitgeteilten Ergebnissen nicht statthaft ist, aus tierischen Organen durch organische Lösungsmittel, die anorganische Bromsalze sonst nicht lösen, extrahierte Bromverbindungen als organisch gebundenes Br anzusehen, wie es — bloß um ein Beispiel anzuführen — Gensler[1]) tut, wenn er Brom, das er im Ätherauszug von Organen findet, als organisches Bromural, Neuronal usw. (Stoffe, die er gerade einverleibt hat) anspricht. Es ist stets zu bedenken, daß auch anorganisches Bromsalz in Gegenwart von Lipoiden durch kolloid-chemische Vorgänge in dem organischen Lösungsmittel erscheinen kann.

In anderem Zusammenhang gewinnen die mitgeteilten Beobachtungen aber erhöhtes Interesse. Bernoulli[2]) hat gezeigt, daß Bromsalze Gehirnsubstanz stärker zum Quellen bringen als Chloride, und er glaubt, daß die Quellungszunahme, eine Funktionsänderung der Nervenzelle bedingend, mit der spezifischen Wirkung der Bromsalze in Beziehung zu setzen ist. Ein definitiver Beweis des unmittelbaren Kausalnexus zwischen dieser Quellung und der Br-Wirkung ist freilich noch nicht erbracht und wird auch schwer zu erbringen sein, aber die Parallelität, die in der graduell stärkeren Neigung des Br, Quellung zu veranlassen, und dem graduell verschiedenen Verhalten zwischen Cl und Br im Organismus liegt, weist auf einen solchen Zusammenhang hin. Bei der Quellung haben wir es sicher mit ausgesprochen physikalisch-chemischem Geschehen zu tun, bei dem kolloide Stoffe durch einen Elektrolyten beeinflußt werden. Bei den Vorgängen, die in den vorangegangenen Abschnitten besprochen worden sind, handelt es sich um die umgekehrte Erscheinung. Es werden diesmal Elektrolyte durch die Kolloide in ihrem physikalischen Charakter verändert. Für die Beobachtung Bernoullis kennen wir aus zahlreichen Mit-

1) Gensler, Über die Wirkung der Narkotika (Neuronal) bei normalen und psychisch erregten Zuständen. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1914, Bd. 77, S. 161.

2) Bernoulli, a. a. O., s. S. 32.

teilungen — er erinnert selbst an die Hofmeisterschen Reihen, an die Arbeiten Paulis und Höbers — genügend analoge Fälle aus der Kolloidchemie, um das spezielle Beispiel der Lipoidquellung durch die Halogene dem Verständnis zugängig zu machen. Die Analoga für den umgekehrten Fall der Beeinflussung der Salze durch Kolloide fehlen noch. Es bleibt weiteren Untersuchungen vorbehalten, diese Erscheinung unter allgemeinere Gesetzmäßigkeiten einzuordnen. Die Frage, welche Bedeutung dem von mir beobachteten Phänomen bei der pharmakologischen Wirkung der Bromsalze zukommt, ist gleichfalls noch nicht mit Sicherheit zu entscheiden, obgleich die Annahme sehr nahe liegt, daß auf diesem physikalisch-chemischen Verhalten des NaBr die spezifische Wirkung beruht und daß sowohl die Bernoullische Hirnquellung, wie die Zustandsänderung der Salze das Substrat der Spezifität bilden.

Schlußsätze.

1. Im Benzolauszug des Gehirns von Tieren, die mit NaBr vergiftet worden sind, läßt sich Br in kleinen Mengen nachweisen.

2. Auch in den Benzolauszügen toter Organteile, anderer lipoidreicher Stoffe usw. wird die gleiche Erscheinung beobachtet.

3. NaCl wird von Lipoiden im gleichen Sinne, doch in viel geringerem Maße beeinflußt.

4. Dieser Erscheinung liegt kein chemischer, sondern wahrscheinlich ein physikalisch-chemischer (kolloid-chemischer) Vorgang zugrunde.

5. Die Annahme ist naheliegend, daß die Erscheinung mit der spezifischen Wirkung der Bromsalze zusammenhängt.

IV.

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Freiburg i. Br.

Entgiftung durch adsorptive Verdrängung. Ein Beitrag zur Kenntnis der Ermüdung des überlebenden Froschherzens und der Herzwirkung des Kampfers.

Von

Hermann Wieland.

(Mit 4 Kurven im Text.)

Jedem, der sich viel mit Untersuchungen am ausgeschnittenen Froschherzen beschäftigt hat, ist die unter dem Namen der »Hypodynamie« bekannte Erscheinung geläufig, daß nämlich das Herz durch häufigen Wechsel der zur Speisung verwendeten Salzlösung in seiner Funktion geschädigt wird, was sich vor allem in einer Abnahme der Hubhöhe, oft auch der Frequenz, und gelegentlich in Rhythmusstörungen äußert; durch Zugabe einer kleinen Menge Blut oder Serum zur Speiseflüssigkeit wird prompt der frühere Zustand wiederhergestellt. Über die Frage nach dem Wesen der durch Auswaschen hervorgerufenen Veränderung des Herzens und der Rolle, die das Blut als wiederbelebendes Mittel spielt, sind zahlreiche Arbeiten erschienen (Literatur bei Langendorff[1]) und Tigerstedt[2])). Ein großer Teil der älteren Untersuchungen hat seine Erklärung gefunden, als man erkannte, daß die reine Kochsalzlösung keine vollwertige Speiseflüssigkeit für das Herz darstellt, daß die rasch eintretende Störung der Herztätigkeit auf dem Fehlen bestimmter anorganischer Bestandteile beruht, und daß diese mit dem Blut zugeführt werden. Aber auch, wenn man zur Durchspülung des

---

1) Langendorff, O., Herzmuskel und intrakardiale Innervation. Erg. d. Physiol. 1902, Bd. I, 2, S. 263.

2) Tigerstedt, R., Die chemischen Bedingungen für die Entstehung des Herzschlags. Ebenda 1912, Bd. XII, S. 269.

Herzens eine nicht nur isotonische, sondern auch im richtigen Verhältnis der Ionen zusammengesetzte Speiseflüssigkeit (Ringerlösung oder eine dieser entsprechend zusammengesetzte Lösung) verwendet, tritt, allerdings sehr viel später, eine Schwächung des Herzens ein, die durch Blut- oder Serumzusatz aufgehoben werden kann. Hier handelt es sich nicht um Mangel an irgendeinem anorganischen Stoff, und auch die Bedeutung des Bluts oder des dem Gesamtblut gleichwertigen Serums muß in einer anderen Richtung zu suchen sein.

Ein ganz ähnliches Bild wie bei der Wiederherstellung des »ermüdeten«[1]) Herzens durch Serumzusatz beobachtet man bei der Entgiftung des desoxycholatvergifteten Herzens. In einer früheren Arbeit[2]) war gezeigt worden, daß ein mit Natriumdesoxycholat vergiftetes Froschherz selbst durch wiederholtes Auswaschen mit Ringerlösung nicht wiederhergestellt werden kann, daß aber die Zugabe einer kleinen Menge Serum zur Ringerlösung in kurzer Zeit den Zustand vor der Vergiftung herbeiführt. Dieser Vorgang wurde folgendermaßen gedeutet: Durch das Waschen mit Ringerlösung kann die feste Bindung zwischen Desoxycholat und Herz nicht aufgehoben werden; nun wird dem Desoxycholat in dem hinzugefügten Serumeiweiß ein neuer Paarling geboten, so daß es sich, seinen Affinitäten zum Organ und zum Serumeiweiß, sowie den beiden Massen entsprechend, zwischen dem Herzen und seiner Speiseflüssigkeit verteilt.

Die Ähnlichkeit zwischen den beiden Vorgängen, der Wiederbelebung des ermüdeten und der Entgiftung des desoxycholatvergifteten Herzens, könnte allerdings eine rein äußerliche sein. Es wäre denkbar, daß im einen Fall, bei der Gallensäure, die Eiweißkörper durch Addition eine Entfernung des Gifts bewirken; für den anderen Fall, die Ermüdung, könnte die — bisher allgemein angenommene — Erklärung zutreffen, nach der mit dem Serum Stoffe zugeführt werden, die für die regelrechte Herzarbeit notwendig sind. Ob die Ermüdung in der Tat durch Mangel an solchen Stoffen herbeigeführt wird, oder ob ihr, wofür die erwähnte Ähnlichkeit mit der Desoxycholatvergiftung zu sprechen scheint, eine Vergiftung zugrunde liegt, läßt sich durch Versuche mit Serum, diesem unüber-

1) Als »Ermüdung« bezeichne ich der Kürze wegen im folgenden stets den Zustand der durch Auswaschen bewirkten Abschwächung der Herztätigkeit; ich möchte betonen, daß dieser Ausdruck in der Physiologie des Skelettmuskels eine ganz andere Bedeutung hat.

2) Wieland, Hermann, Pharmakologische Untersuchungen über Gallensäuren. III. Die Entgiftung der Desoxycholsäure durch Serum. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1920, Bd. 86, S. 92.

sichtlichen und ohne Beschädigung einzelner Bestandteile nicht zerlegbaren Gemenge, kaum entscheiden. Wenn aber die Annahme richtig ist, daß der Entgiftung des desoxycholatvergifteten Herzens eine Reaktion zwischen der Gallensäure und dem Serumeiweiß zugrunde liegt, die zur Bildung einer Additionsverbindung, einer Choleinsäure, führt, dann mußte es möglich sein, die Entgiftung auch mit anderen Stoffen durchzuführen, die zur Addition an Desoxycholsäure befähigt sind. War das gelungen, dann war weiterhin zu prüfen, wie sich das ermüdete Herz gegen solche einfache und in ihren Wirkungsmöglichkeiten übersehbare Stoffe verhält.

Aus der großen Zahl von Stoffen, von denen Choleinsäuren bekannt sind[1]), habe ich für die folgenden Untersuchungen vier ausgewählt, Ölsäure, Äther, Xylol und Kampfer.

Alle Versuche wurden in der Straubschen Anordnung an ausgeschnittenen Herzen von Wasserfröschen in den Monaten Juni und Juli angestellt. Bei den Desoxycholatversuchen habe ich mich an den früher beschriebenen Gang gehalten: die Herzkanüle (Füllung stets 1 ccm) wurde mit einer Lösung von Desoxycholat in Ringer[2]) (meist in der Konzentration 1:3200) beschickt; wenn die Ausschläge des Schreibhebels klein geworden waren, wurde der Kanüleninhalt mit Ringerlösung vertauscht. Die Ringerlösung wurde mehrmals erneuert, und erst wenn sich gezeigt hatte, daß der Zustand des Herzens stationär geworden war, die Hebelausschläge gleich blieben, jedenfalls nicht zunahmen, wurde die auf ihre Entgiftungsfähigkeit zu prüfende Lösung eingebracht.

Der Ermüdungszustand des Herzens wurde dadurch hervorgerufen, daß die ausgeschnittenen und mit dem Schreibhebel oder einem dessen Zug entsprechenden Gewicht belasteten Herzen häufig mit Ringerlösung ausgewaschen wurden. In einem Teil der Fälle wurde der Kanüleninhalt alle paar Minuten mit der Spritze entfernt und durch frische Ringerlösung ersetzt; später bediente ich mich einer selbsttätigen Auswaschvorrichtung, die eine behelfsmäßige Nachbildung der von Boehm[3]) angegebenen Kanüle darstellt. Ein zu einer leicht gekrümmten Kapillare ausgezogenes Reagenzglas wurde so über der Kanüle befestigt, daß sein unteres Ende in den engen Teil der Kanüle hineinragte; aus einem darüber angebrachten Scheidetrichter tropfte Ringerlösung so in das Reagenzglas ab, daß jeder in die Herzkanüle gelangende Tropfen eine Luftblase mitführte

Dieser kleine Kunstgriff sichert eine genügende Durchlüftung des Herzens, die hier durch die sonst angewendete Methode, Durchperlen eines Luftstroms durch den Kanüleninhalt, nicht zu erzielen war, weil der Ven-

---

1) Wieland, Heinrich und Sorge, H., Untersuchungen über die Gallensäuren. II. Zur Kenntnis der Choleinsäure. Zeitschr. f. physiol. Chem. 1916, Bd. 97, S. 1.

2) Ringerlösung: $NaHCO_3$ 0,01%, $CaCl_2$ 0,02%, KCl 0,01%, NaCl 0,65%.

3) Boehm, R., Über das Verhalten des isolierten Froschherzens bei reiner Salzdiät. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1914, Bd. 75, S. 230.

trikel im wesentlichen nur die neu zuströmende Flüssigkeit aufnimmt. Durch ein in mittlerer Höhe des Flüssigkeitsspiegels (bei 1 ccm Inhalt) seitlich angeschmolzenes Röhrchen entleerte sich der Überschuß der Spülflüssigkeit und wurde in einem Meßzylinder aufgefangen. Die Ermüdung des Herzens zeigt sich im Lauf einiger Stunden hauptsächlich in einer Abnahme der Hubhöhen, seltener in einer Verminderung der Schlagzahl und in Rhythmusstörungen. Vor dem eigentlichen Versuch wurde der Durchspülungsapparat entfernt und genau 1 ccm Ringerlösung in die Kanüle eingebracht. Dann wurde in jedem Fall unter Aufzeichnung der Herztätigkeit mit der Zugabe des zu prüfenden Stoffes so lange gewartet, bis etwa anfangs bestehende Störungen ausgeglichen waren, und die Herzexkursionen auch bei Wechsel der Ringerlösung nicht zunahmen, sondern gleichblieben oder eher eine Neigung zur Abnahme zeigten. In den folgenden Versuchsberichten sind die Schlagzahlen jeweils für 1 Minute, die Hubhöhen als Ausschläge eines 8,4fach vergrößernden Schreibhebels in Millimetern angegeben; wo nichts darüber vermerkt ist, war die Schlagfolge regelmäßig.

1. Natriumoleat.

Die für die Versuche verwendeten Lösungen wurden jedesmal vor dem Versuch durch Vermischen einer wässerigen Stammlösung 1 : 400 von Natriumoleat (puriss. Merck) mit Ringerlösung dargestellt.

a) Desoxycholatvergiftung.

Bei der Wahl des Natriumoleats war der Gedanke bestimmend, daß Desoxycholsäure mit höheren Fettsäuren eine wohlcharakterisierte Additionsverbindung, die alte Choleinsäure der Galle bildet. Das Ergebnis des Versuchs war von vornherein zweifelhaft, weil frühere Untersuchungen[1]) mit dieser Choleinsäure ergeben hatten, daß — wenigstens in höheren Konzentrationen — ihre Wirkung auf das ausgeschnittene Froschherz von der der Desoxycholsäure nicht erheblich abweicht. Es war zu vermuten, daß die ähnlich wirkende Ölsäure die Desoxycholatvergiftung nicht etwa aufhebt, sondern sogar vertieft. Das ist in der Tat bei höheren Konzentrationen (1:10000 und darüber) der Fall: Das nach der Desoxycholatvergiftung ausgewaschene und noch schwach und langsam schlagende Herz bleibt auf Zugabe des Oleats stehen und zieht sich rasch tonisch zusammen. Anders bei niedrigen Konzentrationen:

Versuch 173.

Ein ausgeschnittenes Froschherz wird mit Desoxycholat 1:3200 vergiftet. Sobald die Hebelausschläge auf etwa $^1/_{10}$ der ursprünglichen Höhe gesunken sind, wird der Kanüleninhalt durch Ringerlösung ersetzt. Nach

1) Wieland, Hermann, Pharmakologische Untersuchungen über Gallensäuren. II. Die Desoxycholsäure und die Choleinsäuren. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1920, Bd. 86, S. 79.

weiterem zweimaligem Wechsel der Ringerlösung ist ein Zustand erreicht, in dem das Herz unregelmäßig, in der Frequenz 36 und der Hubhöhe von 3,5 mm schlägt. Nun wird der Kanüleninhalt mit 1 ccm einer Oleatlösung 1:20000 vertauscht; nach 2 Minuten ist die Herztätigkeit regelmäßig. Frequenz 56, Hubhöhe 8 mm. Dreimaliges Auswaschen mit Ringerlösung bringt die Hubhöhe auf 12 mm, ohne die Frequenz zu beeinflussen.

Die entgiftende Wirkung der Ölsäure ist unverkennbar. Der günstige Einfluß, den der Ersatz des Oleats durch Ringerlösung ausübt, scheint darauf hinzuweisen, daß dem Oleat neben der entgiftenden auch eine schädliche Herzwirkung zukommt.

Dieser Widerstreit zweier Herzwirkungen, einer entgiftenden und einer schädlichen, dem wir noch häufig begegnen werden, soll unten ausführlich erörtert werden. In einem anderen Versuch, in dem eine wesentlich niedrigere Konzentration (1:100000) zur Anwendung kam, war nur die entgiftende Wirkung zu bemerken; eine völlige Wiederherstellung mißlang allerdings auch in diesem Fall, in dem vergebliche Entgiftungsversuche mit einem anderen Stoff vorhergegangen waren, und das Herz begonnen hatte, sich tonisch zusammenzuziehen.

b) Ermüdung.

Versuch 177 A.

Ein Herz wurde während 6 Stunden mit 700 ccm Ringerlösung in der beschriebenen Weise durchspült. Hubhöhe vor der Durchströmung 36 mm, Schlagzahl 75, nach Beendigung der Durchströmung und mehrmaligem Erneuern der Ringerlösung in der Kanüle 25 mm und 63. Nach Vertauschen der Ringerlösung mit Oleat 1:100000 jäher Anstieg der Kurvengipfel; nach $1^1/_2$ Minuten ist die Hubhöhe auf 34 mm gestiegen, die Schlagzahl hat sich nicht geändert. Ersatz der Oleat- durch Ringerlösung 3 Minuten später ist ohne erkennbaren Einfluß auf die Herztätigkeit.

Die auffällig günstige Wirkung des ölsauren Natriums auf das durch gründliches Auswaschen mit Ringerlösung geschädigte Herz ist schon von Clark[1]) beschrieben worden.

Dieser Forscher ist der Anschauung, daß auch das Serum seinen günstigen Einfluß auf das hypodyname Herz nur seinem Gehalt an Seifen und Lipoiden verdanke, und daß die Eiweißkörper in dieser Hinsicht wirkungslos seien. Denn eine Aufschwemmung der mit Alkohol ausgefällten und dann mit heißem Alkohol ausgezogenen Eiweißstoffe des Serums in Ringerlösung hatte die günstige Wirkung des Ausgangsmaterials auf das hypodyname Herz verloren, während der Verdampfungsrückstand der Alkoholauszüge gut wirksam war. Dieser

1) Clark, A. J., The action of ions and lipoids upon the frog's heart. Journ. of. physiol. 1913, Bd. 47, S. 66.

Versuch ist nicht beweisend: Durch die energische Behandlung mit Alkohol werden die Eiweißstoffe, mindestens in physikalisch-chemischer Hinsicht, so gründlich verändert, daß man sich wundern müßte, wenn ihre physiologischen Eigenschaften erhalten geblieben wären. Vorläufig halte ich es demnach für richtig, die belebende Wirkung des Serums sowohl auf seinen Gehalt an Eiweißkörpern, als an Fettsäuren und Lipoiden, und vielleicht noch anderen Stoffen zu beziehen.

2. Äther.

Mit Sodalösung gewaschener, über Chlorcalcium getrockneter und destillierter Äther wird mit Ringerlösung geschüttelt; diese Lösung (»Ätherringer«) wird zu den Versuchen passend mit Ringerlösung verdünnt. Die Angaben über Verdünnung beziehen sich auf diese gesättigte Lösung; so ist z. B. Ätherringer 1:10 eine Mischung aus 1 Teil der gesättigten Lösung und 9 Teilen Ringerlösung.

a) Desoxycholatvergiftung.

Versuch 140.

Ein nach Vergiftung mit Desoxycholat (1:3200) und zweimaligem Waschen mit Ringerlösung nahezu stillstehendes Herz — die Hebelausschläge sind kaum wahrnehmbar — wird mit Ätherringer 1:10 behandelt. Eine Minute, nachdem der Äther in die Kanüle gekommen ist, nimmt der Ventrikel seine Tätigkeit wieder auf. Nach unregelmäßigen Pulsen setzen regelrechte Herzschläge ein; 4 Minuten später ist eine Hubhöhe von 16 mm (vor der Vergiftung 23 mm) und eine Frequenz von 43 Schlägen (vor der Vergiftung 41) erreicht. Nach einer Einwirkungszeit von 6 $^1/_2$ Minuten wird der Äther mit Ringerlösung vertauscht; die Hubhöhen nehmen langsam ab, um nach Zugabe von 0,1 ccm gesättigten Ätherringers zum Kanüleninhalt wieder steil anzusteigen.

b) Ermüdung.

Versuch 172.

Ein Herz (Schlagzahl 55, Hubhöhe 26 mm) wird während 6 Stunden mit 1000 ccm Ringerlösung durchgewaschen; dann (Schlagzahl 44, Hubhöhe 17 mm) wird der Kanüleninhalt durch Ätherringer 1:20 ersetzt. Sofort steiles Ansteigen der Kurvengipfel; innerhalb einer Minute wird ein Maximum (Schlagzahl 44, Hubhöhe 23,5 mm) erreicht, das durch wiederholtes Auswaschen mit Ringerlösung nicht geändert wird.

An demselben Herzen wurde nach 16stündiger Aufbewahrung im Kühlraum bei + 4° ein weiterer Versuch angestellt. Die Herztätigkeit war zu dieser Zeit, auch nach wiederholtem Ausspülen mit zimmerwarmer Ringerlösung, recht gering (Schlagzahl 52, Hubhöhe 3 mm); nach Vertauschen der Ringerlösung mit Ätherringer 1:10 erfolgte anfangs rasche, dann allmähliche Zunahme der Hubhöhen, die in 7 $^1/_2$ Minuten ein Maximum (Schlagzahl 52, Hubhöhe 14,5 mm) erreichten.

3. Xylol.

Xylol (Handelsware) wird mit Ringerlösung geschüttelt. Die mit Xylol gesättigte Flüssigkeit wird entweder unverdünnt oder mit Ringerlösung gemischt verwendet; Angaben der Verdünnung wie bei Äther.

a) Desoxycholatvergiftung.

Versuch 139.

Desoxycholat 1 : 3200. Nach einer Einwirkungsdauer von 12 Minuten wird das Herz zweimal mit Ringerlösung gewaschen; in diesem Zustand (Schlagzahl 36, unregelmäßig, Hubhöhe 1,5 mm) wird die Wirkung des Xylols geprüft. Eine Minute nach dem Austausch der Ringerlösung gegen gesättigten Xylolringer nehmen die Hebelausschläge stetig zu; unter ungeordneten Arhythmien und leichter Tonuszunahme wird 8 Minuten nach Einführung des Xylols ein Maximum erreicht, aber erst nach zweimaligem Waschen mit Ringerlösung wird $2^1/_2$ Minuten später die Herztätigkeit regelmäßig (Schlagzahl 40, Hubhöhe 21,5 mm).

Reiner beobachten läßt sich die entgiftende Wirkung des Xylols, wenn man es in größerer Verdünnung anwendet:

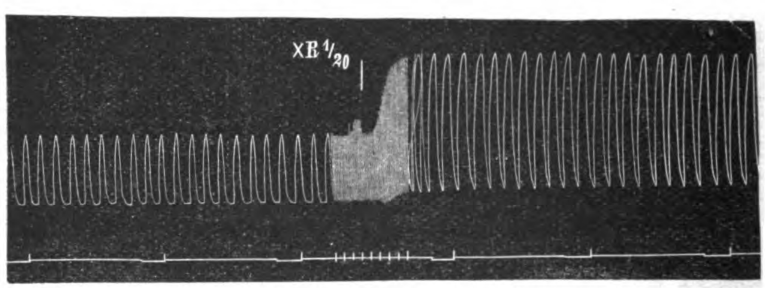
Versuch 176.

Nach Vergiftung mit Desoxycholat 1 : 3200 und wiederholtem Auswaschen (Schlagzahl 69, Hubhöhe 12,5 mm) wurden dem Inhalt der Herzkanüle 0,1 ccm einer halbgesättigten Xylollösung zugefügt. Fast unmittelbar darauf Anstieg der Kurvengipfel, keine Tonuszunahme; wie ein leichtes Schleudern des Hebels zeigt, nimmt hier der Tonus im Gegenteil eher etwas ab. Nach $6^1/_2$ Minuten wird der Versuch bei guter Herztätigkeit (Schlagzahl 68, regelmäßig, Hubhöhe 25 mm) abgebrochen.

b) Ermüdung.

Versuch 174 A.

Ein Herz hatte nach $6^1/_2$ Stunden dauernder Durchspülung mit 1200 ccm Ringerlösung wesentlich an Exkursionsbreite verloren (Hubhöhe vor der



Kurve 1. Versuch 174 A. Ermüdetes Herz. Bei $XR^1/_{20}$ wird die Ringerlösung gegen Xylolringer 1 : 20 ausgetauscht. Zeitmarkierung: 10 Sekunden.

Durchspülung 22,5 mm, am Ende derselben 10,5 mm; Schlagzahl unverändert 56); Ersatz des Kanüleninhalts durch 1 ccm Xylolringer 1 : 20 be-

wirkt steilen Anstieg der Gipfelpunkte, so daß schon etwa nach 50 Sekunden ein Maximum mit der Hubhöhe 20,5 mm erreicht ist, die Schlagzahl wird nicht geändert. Ersatz des Xylols durch Ringerlösung und Wechsel derselben ist ohne erkennbare Wirkung: $8\frac{1}{2}$ Minuten nach der Xylolbehandlung schlägt das Herz noch nahezu in derselben Amplitude (19 mm) (Kurve 1)[1].

4. Kampfer.

Als Stammlösung wurde eine 0,1 %ige, durch Schütteln der zerriebenen Substanz (Japankampfer) mit Ringer hergestellte Lösung verwendet.

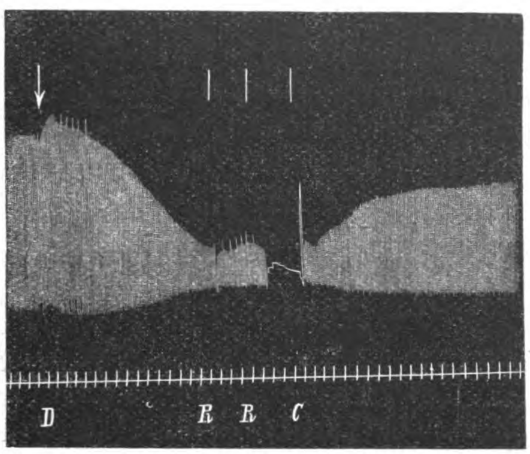
a) Desoxycholatvergiftung.

Versuch 134B.

Vergiftung mit Desoxycholat 1:3200. Nach mehrmaligem Waschen mit Ringerlösung schlägt das Herz arhythmisch, ohne besonderen Typus; Schlagzahl 21, Hubhöhe 10 mm, dazwischen einzelne Schläge von 20 mm Höhe. Nun werden dem Kanüleninhalt 0,1 ccm Kampferlösung 1:1000 zugefügt: die Herzschläge werden anfangs deutlich kleiner, nach etwa 1 Minute regelmäßig und nehmen dann rasch an Amplitude zu. 5 Minuten nach der Zugabe des Kampfers ist die Hubhöhe auf 15 mm gestiegen, Frequenz 30 bei regelmäßiger Schlagfolge. Ersatz des Kanüleninhalts durch Ringerlösung bringt eine weitere Steigerung der Hubhöhe (20 mm) ohne wesentliche Änderung der Schlagzahl (28).

Versuch 179.

Ein weiteres Beispiel gibt die beigefügte Kurve 2. Die Hubhöhe vor der Vergiftung betrug 25 mm; trotz zweimaligen Waschens mit Ringer-



Kurve 2. Versuch 179. D = Desoxycholat 1:3200. R, R = Waschen mit Ringerlösung. C = Kampfer 1:20000. Zeitmarkierung: 30 Sekunden.

1) Ich beschränke mich auf die Wiedergabe weniger Kurven, teils aus technischen Gründen, besonders aber deswegen, weil meine Kurven in allen Zügen so weitgehend übereinstimmen, daß das Wesentliche eigentlich schon aus einer Kurve erhellt.

lösung tritt Ventrikelstillstand ein, der durch Einpressen von 1 ccm Kampferlösung 1:20000 fast augenblicklich aufgehoben wird. 10 Minuten später ist die Hubhöhe auf 11 mm gestiegen. Veränderungen der Schlagzahl sind auf dieser Kurve nicht zu erkennen.

b) Ermüdung.

Versuch 145.

Bei einem Herzen, das unter häufigem Wechsel seiner Speiseflüssigkeit 16 Stunden geschlagen hatte, war die Hubhöhe auf 18 mm gesunken; die Schlagzahl betrug 42. Als die Ringerlösung gegen Kampfer 1:8000 vertauscht wurde, trat eine Abnahme der Systolen ein. Schon 1 Minute später begannen die Kurvengipfel wieder stetig anzusteigen, so daß 10 Minuten nach der Einführung des Kampfers die ursprüngliche Hubhöhe übertroffen war (Schlagzahl 40, Hubhöhe 21 mm). Auswaschen mit Ringerlösung war ohne Einfluß auf die Herztätigkeit.

Versuch 170.

Ein Herz (Schlagzahl 58, Hubhöhe 26 mm) wurde während 7 Stunden mit 1200 ccm Ringerlösung durchspült; bei dem durch diese Behandlung hervorgerufenen Zustand (Schlagzahl 55, Hubhöhe 11 mm) wurde der Inhalt der Herzkanüle durch Kampfer 1:20000 ersetzt. Sofort nimmt die Amplitude des Herzschlags zu, und nach 5 Minuten ist ein Maximum (Schlagzahl 57, Hubhöhe 20 mm) erreicht, das durch Auswaschen des Herzens mit Ringerlösung nicht beeinflußt wird.

Nicht immer gelingt die Wiederherstellung des ermüdeten Herzens mit Kampfer so leicht; hier macht sich die herzschädigende Wirkung, die wir neben der günstigen auch bei den drei anderen Stoffen beobachten, in besonders hohem Maße bemerkbar. Das gilt naturgemäß besonders für höhere Konzentrationen; niedrige sind aber häufig überhaupt wirkungslos. In vielen Fällen zeigt sich eine günstige Wirkung überhaupt erst, nachdem man den Überschuß des Kampfers durch Auswaschen des Herzens mit Ringerlösung entfernt hat.

Versuch 150.

Ein Herz, das $4\frac{1}{2}$ Stunden unter häufigem Wechsel der Speiseflüssigkeit (Ringerlösung mit 0,2% Traubenzucker) geschlagen hatte (Frequenz 45, Hubhöhe 15 mm), wird mit Kampfer 1:20000 behandelt: kaum eine Wirkung, eher leichte Abnahme der Hubhöhen. Zweimaliges Waschen mit Ringerlösung bringt unbedeutende Besserung; auch eine zweite Behandlung mit Kampfer 1:20000 und darauf folgende Waschungen sind ohne wesentlichen Einfluß. Kampfer 1:15000 hat eine geringe Steigerung der Hubhöhe zur Folge, die aber erst deutlich wird, nachdem die Kanüle mit Ringerlösung gefüllt worden war. 30 Minuten nach Beginn der Kampferbehandlung war die Hubhöhe auf 24,5 mm gestiegen; die Schlagzahl war nicht verändert.

Versuch 149.

Ein anderes Herz war durch 4stündiges, oft wiederholtes Waschen mit Ringerlösung ermüdet worden: Schlagzahl 34, Hubhöhe 17,5 mm. Kampfer 1:6000 bewirkte eine deutliche Verminderung der Amplitude, die durch mehrmaliges Auswaschen mit Ringerlösung beseitigt wurde. Auch in der doppelten Verdünnung, 1:12000, hatte der Kampfer noch eine ungünstige Wirkung, und erst als 2 Minuten später die Kampferlösung durch Ringer ersetzt wurde, trat eine rasche Zunahme der Hebelausschläge ein, so daß 10 Minuten nach der letzten Kampfergabe die Hubhöhe auf 33,5 mm gestiegen war; die Schlagzahl hatte sich nicht geändert.

Auch hier können nicht alle Versuche mitgeteilt werden, welche die Wirkung des Kampfers auf das ermüdete Herz erweisen. Die hier nicht mitgeteilten Versuche hatten grundsätzlich dasselbe Ergebnis wie die beschriebenen: Ein günstiger Einfluß der Kampferbehandlung war in jedem Fall nachzuweisen, sofern das betreffende Herz überhaupt noch besserungsfähig war. Unwirksam war Kampfer bei einer Reihe von Herzen, die sehr lange (12 und mehr Stunden) nach der Präparation geschlagen hatten und bei denen sonst sicher wirksame Stoffe, wie Serum (vom Rind oder Frosch) und Tierkohle (s. unten) versagten. Es ist wahrscheinlich, daß die Verminderung der Herztätigkeit in diesen Fällen auch mit dem Verbrauch von Reservestoffen zusammenhängt; allerdings war die Zugabe von 0,1 oder 0,2 % Traubenzucker (Kahlbaum) zur Ringerlösung ohne erkennbaren Einfluß.

Die Wirkung des Kampfers auf die unregelmäßige Schlagfolge ist aus folgenden Versuchen ersichtlich:

Versuch 154 B.

Ein spontan und dauernd (während über 5 Stunden) in Perioden und Gruppen schlagendes Herz nahm augenblicklich regelrechten Rhythmus an, als der Inhalt der Herzkanüle mit Kampferlösung 1:1000000 vertauscht wurde. 10 Minuten später wurde das Herz zweimal mit Ringerlösung ausgewaschen; die Rhythmusstörungen erschienen wieder und waren durch dieselbe Kampferkonzentration prompt zu beseitigen. Jetzt blieb der normale Rhythmus auch nach Entfernung des Kampfers und zweimaligem Waschen mit Ringerlösung bis zum Abbruch des Versuchs (etwa 1/2 Stunde) bestehen.

Versuch 161.

Ein Herz (Schlagzahl 66, Hubhöhe 25 mm) war mit Apomorphin (1:20000) vergiftet und dann gründlich mit Ringerlösung ausgewaschen worden. Das Herz schlug etwas langsamer als vorher und in Halbrhythmus (26), aber in leicht gesteigerter Amplitude (27 mm). Nachdem dieser Rhythmus etwa 3/4 Stunden bestanden hatte, wurde die Herzkanüle mit einer Kampferlösung 1:100000 gefüllt; nach 30 Sekunden trat unter Vermittlung von ein paar Alternanspulsen normaler Rhythmus ein (Schlagzahl 52, Hubhöhe 23,5 mm). Der regelrechte Rhythmus blieb trotz dreimaligen Waschens mit Ringerlösung bestehen.

Wie aus diesen Versuchen hervorgeht, kann man das desoxycholatvergiftete Herz durch Natriumoleat, Äther, Xylol und Kampfer ebenso entgiften wie durch Serum; durch dieselben Stoffe wird das ermüdete Herz in seiner Tätigkeit wieder hergestellt oder gebessert. Für die günstige Wirkung im ersten Fall ist die eingangs gegebene Erklärung annehmbar; in welcher Weise beeinflussen die geprüften Stoffe aber das ermüdete Herz? Hier ist zu bemerken, daß bei der weitgehenden Übereinstimmung im Ergebnis der Versuche mit den verschiedenen Stoffen nur eine, allen 4 Stoffen gerecht werdende Erklärung befriedigen kann. Wenn man auch bei der Ölsäure unsicher sein kann — die drei anderen Stoffe kommen als Betriebsmaterial für das Herz sicher nicht in Betracht. Dem Kampfer hat man eine erregende Wirkung auf das Herz zugeschrieben; für die anderen, chemisch so verschiedenen und fast aufs Geratewohl herausgegriffenen Substanzen ist eine solche Wirkung sehr unwahrscheinlich. Übrigens beweisen die folgenden Versuche mit Tierkohle, daß eine Entgiftung bzw. Wiederherstellung auch mit einem chemisch ganz indifferenten Stoff gelingt.

5. Tierkohle.

Es wurde Tierkohle (Merck, pro analysi) verwendet, die für die meisten Versuche durch Auskochen mit verdünnter Salzsäure, Waschen mit Wasser und Alkohol und darauf folgendes Glühen nochmals gereinigt war; ein Unterschied gegenüber dem ungereinigten Präparat war übrigens nicht nachzuweisen. Anfangs wurde für die Versuche eine dünne Aufschwemmung der Kohle in Ringerlösung verwendet, von der 1 ccm abgemessen und an Stelle der Ringerlösung in die Herzkanüle gebracht wurde; später habe ich einfach eine kleine Menge trockener Kohle — soviel an der angefeuchteten Spitze der Hohlnadel haftet — in der Kanüle zerteilt.

a) Desoxycholatvergiftung.

Auf die Wahl der Tierkohle brachte mich folgende Überlegung: Wenn, wie ich angenommen habe, das ans Herz gebundene Desoxycholat dadurch losgelöst werden kann, daß man ihm einen Stoff bietet, mit dem die Gallensäure eine Additionsverbindung bilden kann, dann erschien es möglich, auch die Adsorptionsfähigkeit der Tierkohle zur Entgiftung zu verwerten. Denn es war nach den physikalischen Eigenschaften des Desoxycholats anzunehmen, daß es von Kohle in hohem Maß adsorbiert werde, eine Annahme, die auch durch den Versuch bestätigt wurde[1]).

---

1) 0,2 g Tierkohle adsorbieren aus 30 ccm einer m/50 Lösung von Natriumdesoxycholat 0,051 g = 21%. 1,0 g Tierkohle adsorbieren aus 60 ccm einer m/100 Lösung 0,219 g = 90%.

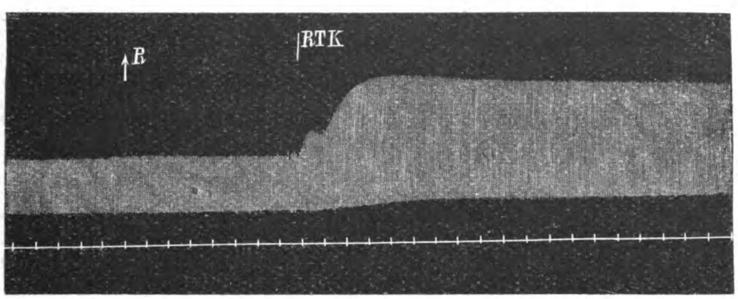
Versuch 136.

Ein Herz (Schlagzahl 42, Hubhöhe 26 mm) wird mit Desoxycholat 1:3200 vergiftet. Unter dreimaligem Auswaschen mit Ringerlösung bildet sich ein Zustand aus, in dem das Herz in alternierendem Zustand schlägt (Schlagzahl 38, Hubhöhe 3,3 und 2,2 mm). Nun wird an Stelle der Ringerlösung eine dünne Aufschwemmung von Tierkohle in die Kanüle gebracht: Nach etwa 1 Minute werden die Ausschläge größer; an Stelle des alternierenden Rhythmus treten Gruppen auf, die länger und länger werden, bis, etwa 35 Minuten nach Zugabe der Tierkohle, der normale Rhythmus sich wieder eingestellt hat (Schlagzahl 36, Hubhöhe 20 mm). Unter mehrmaligem Auswaschen mit Ringerlösung tritt eine weitere geringe Besserung der Herztätigkeit ein (Schlagzahl 38, Hubhöhe 21,5 mm).

b) **Ermüdung.**

Versuch 137.

Ein Herz (Schlagzahl 44, Hubhöhe 21 mm) hatte unter häufigem Wechsel der Speiseflüssigkeit 6 Stunden geschlagen; in diesem Zustand (Schlagzahl 40, Hubhöhe 8,5 mm) wurde die Ringerlösung in der Kanüle gegen eine Aufschwemmung von Tierkohle vertauscht; die Ausschläge wurden fast augenblicklich größer. Nach einigen Sekunden tritt eine leichte Verminderung der Hubhöhen ein, die aber nicht von langer Dauer ist; dann steigen die Ausschläge weiter zu einem Maximum, das etwa 2 Minuten nach Beginn der Kohlenbehandlung erreicht ist (Schlagzahl 40, Hubhöhe 19 mm). Ein solcher »Vorschlag« wird bei der Behandlung des ermüdeten Herzens mit Tierkohle sehr häufig beobachtet. Nach Auswaschen mit Ringer, wodurch freilich nur die in der Kanüle, nicht die im Herzen befindliche Kohle entfernt werden konnte, fiel die Schlagzahl auf 38, die Hubhöhe auf 17,5 mm (Kurve 3).



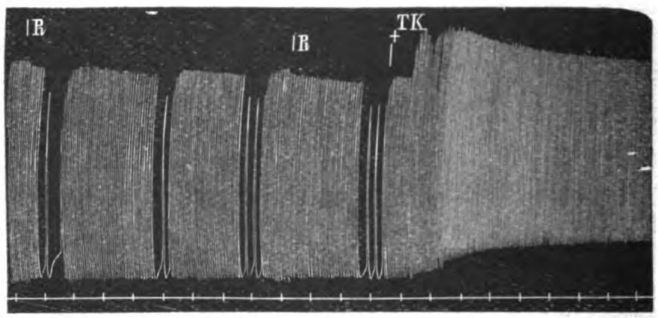
Kurve 3. Versuch 137. Ermüdetes Herz. R = Waschen mit Ringerlösung. RTK = Tierkohleaufschwemmung. Zeitmarkierung: 30 Sekunden.

Versuch 142.

In diesem Fall wurde bei einem durch 18stündige Auswaschung mit Ringerlösung ermüdeten Herzen durch Behandlung mit Tierkohle die Hubhöhe plötzlich von 12 auf 23 mm gesteigert; die Frequenz (43) blieb unbeeinflußt.

Versuch 154 A.

Dieser Versuch (Kurve 4) zeigt die Wirkung eingepulverter Tierkohle auf ein »spontan« über 3 Stunden in Lucianischen Perioden schlagendes Herz. Etwa $^1/_2$ Minute, nachdem die Substanz in die Kanüle gekommen ist, werden einige Schläge normaler Frequenz in Form einer Gruppe eingeschaltet; die Ausschläge werden höher, und unter Vermittlung von ein paar weiteren Gruppen stellt sich normaler Rhythmus ein. Im weiteren Verlauf des Versuchs sind wieder Perioden aufgetreten; es ist aber auch da gelungen, durch erneute Zugabe von einer Spur Tierkohle die Herztätigkeit zu »regularisieren«.



Kurve 4. Versuch 154 A. Ermüdetes Herz. *R*, *R* = **Ringerwaschungen. Bei** + *TK* **wird etwas Tierkohle eingepulvert. Zeitmarkierung: 30 Sekunden.**

Auch gegenüber Tierkohle finden wir also eine weitgehende Übereinstimmung zwischen dem Verhalten des desoxycholatvergifteten und des ermüdeten Herzens und können zusammenfassend sagen, daß beide Zustände durch Serum, Natriumoleat, Äther, Xylol, Kampfer und Tierkohle in demselben günstigen Sinn beeinflußt werden. Die Beeinflussung des desoxycholatvergifteten Herzens ist als ein Entgiftungsvorgang aufzufassen, bei dem unter der Einwirkung bestimmter Stoffe das Gift aus dem Herzen entfernt wird. Die große Ähnlichkeit dieses Vorgangs mit dem der Wiederherstellung des ermüdeten Herzens legt den Gedanken nahe, auch diesen Zustand, die Ermüdung, als Folge der Vergiftung mit einem oberflächenaktiven Stoff aufzufassen; namentlich die günstige Wirkung von Tierkohle auf das ermüdete Herz findet in dieser Annahme eine ungezwungene Erklärung. Ferner sprechen dafür die Analogien im Bild der Ermüdung des Herzens und seiner Vergiftung mit oberflächenaktiven Giften: hier wie dort finden wir Abnahme der Hubhöhe, der Schlagzahl und Veränderungen des Rhythmus. Meine Auffassung von der Ermüdung des Herzens als Ausdruck einer Vergiftung stützt sich zunächst nur auf diese beiden indirekten Beweise: auf eine weitgehende Überein-

stimmung zwischen den Symptomen der Ermüdung und denen gewisser Vergiftungen und die gleichsinnige Beeinflussung der Ermüdung und mancher Vergiftungen (nicht nur der Desoxycholatvergiftung; s. unten) durch eine Reihe von Agenzien; es wird sich weiterhin darum handeln, durch geeignete Methoden das Vorhandensein eines solchen Ermüdungsgiftes im Herzen festzustellen oder auszuschließen. Über die Natur des hypothetischen Giftes können vorläufig nicht einmal Vermutungen ausgesprochen werden. Es ist anzunehmen, daß diese Substanz im Stoffwechsel des Herzens dauernd gebildet und durch Blutbestandteile (Eiweiß, Ölsäure usw.) entfernt wird; wird das Blut völlig durch Ringerlösung ersetzt, so stockt die Entfernung, es kommt zur Anhäufung des giftigen Stoffs und dadurch zu einer Beeinträchtigung der Herztätigkeit.

Diese Art der Selbstvergiftung, die Hypodynamie, ist nicht auf das Herz beschränkt; wir finden sie und ihre Beeinflußbarkeit durch Serum z. B. auch am ausgeschnittenen Uterus (Trendelenburg und Borgmann[1])). Auch die »Sensibilisierung« des Trendelenburgschen Froschgefäßpräparats durch Serum und gewisse Serumwirkungen, wie sie O'Connor[2]) an diesem Präparat beschrieben hat, scheinen mir auf das Vorkommen eines »Ermüdungszustands« der Gefäßmuskelzellen hinzudeuten:

Wie kommt nun die in den vorstehenden Versuchen beschriebene Wiederherstellung des ermüdeten Herzens zustande? Ehe ich auf diese Frage näher eingehe, muß ich noch mit ein paar Worten auf den Mechanismus der Desoxycholatentgiftung zurückkommen. Weitere Versuche und Überlegungen, namentlich auch über den zeitlichen Verlauf der Entgiftung, haben mich dazu veranlaßt, der Reaktion zwischen Desoxycholsäure und Serum, die zu einer wenig giftigen Additionsverbindung führt, erst an zweiter Stelle Bedeutung einzuräumen: Auf sie wäre es zurückzuführen, daß das von der Oberfläche der Herzmuskelzellen abgegebene Gift gebunden und dadurch unschädlich gemacht wird. Die Loslösung des Gifts vom Herzen aber, also die erste Phase des Entgiftungsvorgangs, läßt sich nur dadurch befriedigend erklären, daß man eine Verdrängung des Desoxycholats aus der Oberfläche durch Serumbestandteile annimmt. Für eine solche Annahme, Verdrängung eines kapillaraktiven Stoffs aus einer Oberfläche durch einen anderen, liegen schöne Modellversuche vor. So haben Michaelis

1) Trendelenburg, P. und Borgmann, E., Titrierung von Hypophysenextrakten am ausgeschnittenen Uterus. Bioch. Zeitschr. 1920, Bd. 106, S. 239.

2) O'Connor, J. M., Über den Adrenalingehalt des Blutes. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1912, Bd. 67, S. 195.

und Rona[1]) nachgewiesen, daß an Tierkohle adsorbierte Essigsäure durch Alkohole verdrängt werden kann, und daß die verdrängende Wirkung verschiedener Alkohole ihrer Oberflächenaktivität parallel geht. Nun sind alle die Stoffe, die bei der Desoxycholatvergiftung als wirksam befunden wurden, durch hohe Oberflächenaktivität ausgezeichnet; auch die Tierkohle wirkt nicht nur adsorbierend, sondern sie wird auch adsorbiert.

Es scheint auffällig, daß mich ein irriger Gedankengang, nämlich der, zur Paarung mit Desoxycholsäure befähigte Substanzen zu prüfen, zu Stoffen mit hoher entgiftender Fähigkeit geführt hat. Das ist kein Zufall: Die geprüften Substanzen sind wirksam infolge ihrer Oberflächenaktivität. Nun entstehen Choleinsäuren — soweit sich das aus dem vorliegenden Material schließen läßt — nur da, wo Desoxycholsäure mit einem oberflächenaktiven Stoff zusammentrifft. Die Anziehungskräfte zwischen Desoxycholsäure und dem Paarling wären demnach keine chemischen, wie Heinrich Wieland und Sorge[2]) annehmen, sondern Oberflächenkräfte. Damit bilden die Additionsverbindungen eine Brücke zu den Adsorptionsverbindungen, eine Anschauung, wie sie auch von Michaelis und Rona[3]) neuerdings angedeutet wird. Danach wird es verständlich, daß derselbe Stoff infolge seiner Oberflächenaktivität einerseits zur Choleinsäurebildung befähigt ist und andererseits durch Adsorption an den Herzmuskel die Verdrängung eines adsorbierten Gifts bewirken kann. Bei der Entgiftung des desoxycholatvergifteten Herzens durch Serum sind — wie oben ausgeführt wurde — beide Reaktionen beteiligt; sonst steht die zweite Reaktion, die adsorptive Verdrängung, im Vordergrund.

Um kurz zusammenzufassen: Die Entgiftung des desoxycholatvergifteten Herzens in meinen Versuchen kommt in erster Linie dadurch zustande, daß gewisse Serumbestandteile, Oleat, Äther, Xylol, Kampfer oder Tierkohle, entsprechend ihrer Konzentration und ihrer Oberflächenaktivität an die Oberfläche des Herzens adsorbiert werden und das dort adsorbierte Desoxycholat zu einem großen Teil verdrängen. Genau ebenso erklärt sich die Wiederherstellung des ermüdeten Herzens; hier ist es das hypothetische Ermüdungsgift, das durch die Adsorption anderer Stoffe verdrängt wird. Das gilt aber

---

1) Michaelis, L. und Rona, P., Untersuchungen über Adsorption. Bioch. Zeitschr. 1908, Bd. 15, S. 196.

2) a. a. O.

3) Michaelis, L. und Rona, P., Die Adsorbierbarkeit der oberflächenaktiven Stoffe durch verschiedene Adsorbenzien, sowie ein Versuch zur Systematik der Adsorptionserscheinungen. Bioch. Zeitschr. 1920, Bd. 102, S. 267.

nicht nur für diese beiden Fälle: auch andere oberflächenaktive Gifte, wie Chloralhydrat, Strophanthin, Yohimbin (Fröhlich und Pollak[1]) usw. können, wie vielfach gezeigt worden ist, durch Kampfer oder einen anderen oberflächenaktiven Stoff — z. B. Chloralhydrat durch Äther (Plant[2]) — aus dem Herzen entfernt werden. Es spricht nichts dagegen, für alle diese Fälle dieselbe physikalisch-chemische Erklärung anzunehmen.

Diese Deutung der beschriebenen Tatsachen ist allerdings nicht die einzig mögliche. Man könnte annehmen, daß die Durchspülung mit reiner Salzlösung das Herz in einen Zustand versetzt, der durch eine Quellung der Oberfläche der Muskelzelle charakterisiert ist, wie ihn Pietrkowski[3]) als Folge der Wirkung von calciumfreier Ringerlösung annimmt. Die Wiederherstellung wäre dann so zu erklären, daß die Adsorption der kapillaraktiven Stoffe an der Oberfläche einen Fällungs- und Schrumpfungsprozeß hervorbringt, der der bestehenden Auflockerung entgegenwirkt; oder man könnte daran denken, daß unter dem Einfluß dieser Stoffe der Transport von Calciumionen in die Membran gefördert wird. Eine solche Auffassung läßt sich nicht ohne weiteres ablehnen; sie würde aber dazu zwingen, in der Erscheinung einheitliche Vorgänge auf verschiedene Weise zu erklären, es sei denn, daß man auch bei der Desoxycholatvergiftung des Herzens eine Membranquellung als letzte Ursache annehmen wollte, wofür kein Grund vorliegt.

Wir sind bei den bisherigen Betrachtungen wie bei den Versuchen von einem Zustand ausgegangen, bei dem ein Stoff A (Desoxycholat oder Ermüdungsgift) an das Herz adsorbiert war, und ein Stoff B (Serum, Äther, Kampfer usw.) hinzugebracht wurde. Es bildet sich in diesem Fall ein Gleichgewicht, das durch die Konzentrationen und die Oberflächenaktivitäten von A und B bestimmt wird. In diesem Gleichgewicht ist die Konzentration von A im System unverändert, nur seine an die Herzoberfläche adsorbierte Menge hat

---

1) Fröhlich, A. und Pollak, L., Kampferstudien. I. Die Herzwirkung des Kampfers. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1920, Bd. 86, S. 104.

2) Plant, O. H., Experiments on the Cardiac Action of Camphor. Journ. of. Pharmacol. and exp. Ther. 1914, Bd. 5, S. 513 und 571.

3) Pietrkowski, G., Zur Elektrolytkombination der Ringerlösung. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1920, Bd. 85, S. 300. — Vgl. ferner zur Frage der Beeinflussung des hypodynamen Herzens durch Calcium: Clark, a. a. O. — Boehm, R., a. a. O. — Arima, R., Über Spontanerholung des Froschherzens bei unzureichender Kationenspeisung. Arch. f. d. ges. Physiol. 1914, Bd. 157, S. 531. — Loewi, O., Über Spontanerholung usw. II. Ein Beitrag zur Wirkung der Alkalien aufs Herz. Ebenda 1918, Bd. 170, S. 677. — Lieb, H. und Loewi, O., Über Spontanerholung usw. III. Quantitative mikroanalytische Untersuchungen über die Ursache der Calciumabgabe von seiten des Herzens. Ebenda 1919, Bd. 173, S. 152.

abgenommen. Zu diesem Gleichgewicht — in dem, wie wir annehmen wollen, das Herz nicht erkennbar geschädigt sei — können wir auch noch auf andere Weise kommen. Wir können z. B. das Gift A einem Herzen zuführen, das sich mit dem Stoff B ins Gleichgewicht gesetzt hat, oder wir können eine Mischung von A und B in den entsprechenden Konzentrationen ins Herz hineinbringen. In beiden Fällen werden wir eine schädliche Herzwirkung vermissen. Durch diese Betrachtung kommen wir, wie es scheint, der Erklärung vieler Beobachtungen näher. So wird es z. B. verständlich, wie ein mit einer bestimmten Strophanthinkonzentration vergiftetes Herz durch dieselbe, aber kampferhaltige Strophanthinlösung entgiftet werden kann: Wir haben freilich immer noch dieselbe Giftkonzentration, aber der ans Herz gebundene Anteil ist zugunsten des Kampfers verringert. Die bekannte Herabsetzung von Giftwirkungen durch Blut oder Serum (Herzwirkung des Digitoxins, Oppenheimer[1]), Bakterienwirkung von Desinfektionsmitteln, Bechhold und Ehrlich[2])) gehört sicher zum Teil hierher; ferner wäre an gewisse Fälle zu denken, wo sich zwei Gifte in ihrer pharmakologischen Wirkung gegenseitig abschwächen.

So hat Krehan[3]) an Pflanzen einen gegenseitigen Antagonismus von Cyankalium und Alkohol festgestellt und zur Erklärung auch den Mechanismus der adsorptiven Verdrängung angenommen. Vielleicht finden auch die interessanten Ergebnisse von Storm van Leeuwen[4]), der bei Serumzusatz bald eine Hemmung, bald eine Förderung von Giftwirkungen sah, in der Annahme von adsorptiver Verdrängung, entweder des Giftes, oder hemmender Ermüdungsstoffe, ihre Deutung.

Eine Frage von praktischer Bedeutung ist die, ob die am Froschherzen gewonnenen Ergebnisse auf das Warmblüterherz übertragen werden können. Hierher gehört eine Beobachtung von Guthrie und Pike[5]), nach der das ausgeschnittene Herz von Warmblütern beim

---

1) Oppenheimer, E., Zur Frage der Fixation der Digitaliskörper im tierischen Organismus und besonders deren Verhalten zum Blut. Bioch. Zeitschr. 1913, Bd. 55, S. 134.

2) Bechhold, A. und Ehrlich, P., Beziehungen zwischen chemischer Konstitution und Desinfektionswirkung. Zeitschr. f. physiol. Chem. 1906, Bd. 47, S. 173.

3) Krehan, M., Beiträge zur Physiologie der Stoffaufnahme in die lebende Pflanzenzelle. II. Permeabilitätssteigerungen der pflanzlichen Plasmahaut durch Kaliumcyanid. Intern. Zeitschr. f. phys.-chem. Biol. 1914, Bd. 1, S. 189.

4) Storm van Leeuwen, W., Der Einfluß von Kolloiden auf die Wirkung nicht-kolloider Arzneimittel. Tagung d. Deutsch. Physiol. Gesellsch. in Hamburg 1920. Eigenbericht in Ber. über d. ges. Physiol. 1920, Bd. 2, S. 186.

5) Guthrie, C. C. und Pike, F. H., The relation of the activity of the excised mammalian heart to pressure in the coronary vessels and to its nutrition. Amer. Jour. of Physiol. 1907, Bd. 18, S. 14.

Durchströmen mit Lockescher Lösung bald Rhythmusstörungen erleidet, die durch Zusatz von Blut, Serum oder Molke zur Durchströmungsflüssigkeit beseitigt werden. Inwieweit diese und meine Befunde auch für das im Körper befindliche Herz der Warmblüter und des Menschen gelten, ob unter pathologischen Verhältnissen Zustände vorkommen, bei denen das Ermüdungsgift in größeren Mengen gebildet wird, oder das Blut nicht imstande ist, die gebildete Menge prompt zu entfernen: das sind alles Fragen, die noch tief unter dem Gesichtskreis des bis jetzt gewonnenen Standpunkts liegen, aber zum Teil experimenteller Bearbeitung zugänglich sind.

Wenn ein Gift von der Oberfläche des Herzens durch einen anderen Stoff verdrängt wird, so kann es nicht gleichgültig sein, ob dieser verdrängende Stoff selbst ausgesprochene Herzwirkungen besitzt oder nicht. Eine rein günstige Wirkung ist nur dann zu erwarten, wenn zur adsorptiven Verdrängung des Gifts eine Konzentration des verdrängenden Stoffs genügt, die für sich das Herz nicht schädigt. In dieser Beziehung sind die geprüften Stoffe sehr verschieden zu bewerten. Tierkohle wirkt rein physikalisch; infolgedessen sind die Ergebnisse mit diesem Stoff recht günstig. Leider sind solche Versuche mit Tierkohle nur am gefäßlosen Froschventrikel ausführbar, und auch da wird das Bild durch eine mechanische Behinderung der Herztätigkeit häufig etwas getrübt. Bei Serum, wenigstens bei Rinderserum, scheint häufig neben der physikalischen Komponente eine geringe Eigenwirkung auf das Herz vorhanden zu sein; in solchen Fällen wirkt Ersatz der serumhaltigen durch reine Ringerlösung verbessernd. Ölsäure, Äther und Xylol haben natürlich oberhalb bestimmter Konzentrationen eine herzschädigende Wirkung; von allen drei Stoffen lassen sich aber leicht Konzentrationen finden, bei denen die günstige Herzwirkung ziemlich rein darzustellen ist. Bei Kampfer dagegen ist in vielen Fällen die zur adsorptiven Verdrängung erforderliche Konzentration so hoch, daß seine pharmakologische Wirkung, eine Depression der Herztätigkeit von narkotischem Charakter [1]), deutlich in Erscheinung tritt. Das äußert sich im Versuch darin, daß auf eine anfängliche Besserung der Herzfunktion eine allmähliche Verschlechterung folgt, oder daß eine günstige Wirkung überhaupt erst nachweisbar wird, wenn der Überschuß des Kampfers durch Waschen mit Ringerlösung entfernt worden ist. W. Heubner [2])

1) Vgl. dazu z. B. Joachimoglu, G., Vergleichende Untersuchungen über die Wirkungen des d-, l- u. i-Kampfers. II. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1917, Bd. 80, S. 259.

2) Heubner, W., Über die Wirkung des Dampfes von Campher und Camphen. Zeitschr. f. d. ges. exp. Medizin 1913, Bd. 1, S. 267.

hat dieselbe Beobachtung am Warmblüterherzen gemacht und daraus den Schluß gezogen, daß Kampfer nach Art eines Potentialgiftes wirke: »man könnte versucht sein, die exzitierende Kampferwirkung dem eindringenden Gifte zuzuschreiben, die depressive dem eingedrungenen«. Nach der hier gegebenen Erklärung würde die erste Phase der Kampferwirkung der adsorptiven Verdrängung, die zweite der eigentlichen spezifischen Giftwirkung des Kampfers entsprechen.

Die hier vertretene Auffassung von dem Wesen der Herzwirkung des Kampfers gibt nicht nur eine Erklärung für die eigenen Versuche, sondern scheint auch geeignet, manche andere Fragen aus diesem Gebiet einer Lösung näher zu bringen. Eine kritische Besprechung der gesamten Literatur über das Kampferproblem kann an dieser Stelle nicht gegeben werden; sie erübrigt sich um so mehr, als von den Velden[1]) vor einigen Jahren die auf die Herzwirkung des Kampfers bezüglichen Arbeiten fast lückenlos zusammengestellt und erörtert hat. Ich möchte hier vor allem auf eine Beobachtung hinweisen, die wohl von allen Untersuchern übereinstimmend gemacht wurde, daß nämlich der Kampfer seine »stimulierende« Wirkung nur am vergifteten oder sonstwie geschädigten Herzen entfalten kann. Diese Grundtatsache der Kampferwirkung, die bisher durchaus rätselhaft erschien, findet in der vorgetragenen Auffassung eine ungezwungene und restlose Erklärung. Auch daß der Kampfer recht verschiedene Angriffspunkte am Herzen hat, an der Muskulatur, an den Endigungen des Vagus, des Sympathikus usw., wird verständlich: Er wird immer an dem Punkt anzugreifen scheinen, von dem er ein Gift entfernt hat und naturgemäß im entgegengesetzten Sinn wie das entfernte Gift. Zu der physikalischen kommt noch die eigentliche pharmakologische Wirkung des Kampfers hinzu, so daß durch Übereinanderlagerung beider Wirkungen sehr verwickelte Bilder entstehen können.

Für die Bewertung des Kampfers als Herzmittel für den kranken Menschen lassen sich aus meinen Versuchen keine endgültigen Schlüsse ziehen. So viel ist sicher, daß der Kampfer keine spezifische Herzwirkung hat; die anderen Stoffe, die von mir geprüft wurden, wirken ebenso gut, wenn nicht besser auf das ausgeschnittene Froschherz. Die Reihe der Stoffe, die unter meinen Versuchsbedingungen günstig wirken, ließe sich fast beliebig verlängern; es sei hier nur z. B. an die schönen Versuche von Schwalb[2]) erinnert, der eine größere Zahl von

1) von den Velden, R., Die Kampfertherapie der Kreislaufstörungen. Zentralbl. f. Herz- u. Gefäßkrankh. 1916, Jahrg. 8, S. 27, 37, 49, 58.

2) Schwalb, H., Vergleichende Untersuchungen zur Pharmakologie der Terpenreihe. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1912, Bd. 70, S. 71.

Terpenkörpern am ausgeschnittenen und — wie ich glaube annehmen zu dürfen — ermüdeten Froschherzen geprüft und häufig eine günstige Herzwirkung wie nach Kampfer beobachtet hat. Nun ist nicht jeder Stoff von hoher Oberflächenaktivität und geringer spezifischer Herzgiftigkeit ein brauchbarer Ersatz für den Kampfer; neben den beiden erwähnten ist noch eine Reihe anderer Eigenschaften von Bedeutung. Vor allem muß die Wirkung auf andere lebenswichtige Organe, in erster Linie das zentrale Nervensystem, berücksichtigt werden, und es ist wahrscheinlich, daß der Kampfer seinen Platz als Heilmittel seinen therapeutisch wertvollen zentralen Wirkungen verdankt. Sicher wird häufig eine Besserung der Herztätigkeit nach Kampfer auf eine unmittelbare Herzwirkung dieses Stoffes bezogen, die mittelbar durch eine zentrale Wirkung (auf das Atem- und Gefäßnervenzentrum) zustande gekommen ist. Doch gibt es auch klinische Beobachtungen, die dafür sprechen, daß dem Kampfer eine direkte Herzwirkung beim Menschen zukommt. So berichtet G. Boehm[1]) über Fälle, in denen Arhythmien und bei längerer Behandlung mit Digitalis eingetretene Vergiftungszeichen unter Kampferverabreichung rasch beseitigt wurden.

Zusammenfassung.

Eine weitgehende Übereinstimmung zwischen der Ermüdung (Hypodynamie) des ausgeschnittenen Froschherzens und manchen Vergiftungen, sowohl was die Äußerungen der Vergiftungen als auch die Mittel zu ihrer Beseitigung betrifft, gibt Veranlassung, die Ermüdung als eine Art der Vergiftung zu betrachten. Als Gift kommt ein bei der Herzarbeit gebildeter Stoff in Betracht, der unter physiologischen Bedingungen stets durch das Blut entfernt wird, aber an Ringerlösung nicht abgegeben werden kann.

Durch Zusatz von Serum, Natriumoleat, Äther, Xylol, Kampfer und Tierkohle lassen sich das desoxycholatvergiftete und das ermüdete Herz mehr oder weniger vollständig wieder herstellen. Alle diese entgiftenden Stoffe sind oberflächenaktiv und wirken dadurch, daß sie an die Oberfläche des Herzens adsorbiert werden und das dort gebundene Gift verdrängen.

Auf dieser Reaktion der »adsorptiven Verdrängung« beruht ganz allgemein die therapeutische Herzwirkung des Kampfers; der Kampfer ist also kein spezifisches Herzmittel. Seine scheinbar erregende Wirkung beruht darauf, daß er Hemmungen zu beseitigen vermag.

1) Boehm, G., Über ein neues Kampferpräparat, Cadechol. Münch. med. Wochenschr. 1920, Jahrg. 67, S. 833.

V.

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Freiburg i. Br.

Untersuchungen zur Physiologie und Pharmakologie des fibrillären Bindegewebes (Sehne).

Von

Dr. E. Friedberg.

(Mit 2 Abbildungen und 2 Kurven im Text.)

Die physiologisch wesentlichste Eigenschaft der Sehne ist ihre Zugfestigkeit und Elastizität. Die Variationen dieser Grundeigenschaften unter Einwirkung definierter physikalischer und chemischer Faktoren (Zustandsänderungen) zu ermitteln ist der Gegenstand vorliegender Untersuchungen.

Für die älteren Arbeiten, die sich mit dem Bindegewebe beschäftigten, war das treibende Motiv die Elastizität des tierischen Gewebes überhaupt. Die Ergebnisse wurden vorzüglich auf Probleme der allgemeinen Muskelphysiologie übertragen.

Engelmann (4, 5)[1]) entdeckte bei Sehnen durch Erwärmen der Umgebungsflüssigkeit die thermische Verkürzung, die ohne Gewichtszunahme, also ohne Wasseraufnahme von außen (Quellung), stattfand. Die Veränderung der Sehne in verdünnten Säuren und verdünnten Alkalien nannte er »chemische Verkürzung«, sie wurde von ihm als eine Quellung durch Wasseraufnahme gedeutet. Hermann (8) setzte unter Anwendung der graphischen Methode zur Registrierung der thermischen Verkürzung den Beginnn dieser Erscheinung bei 65° C fest. Bernstein (1) erklärt in seinen kritischen Erörterungen über die Theorie der Muskelkontraktion die chemische Verkürzung in verdünnten Säuren nur zum Teil als einen Quellungsvorgang durch Wassereinlagerung, zum anderen Teil aber als eine echte chemische Veränderung der Sehnensubstanz. Ganz besonders deutlich sei der chemische Charakter der Veränderung bei der »thermischen« Verkürzung. Schrittweise mit der Dauer der Erwärmung und mit der Erhöhung der Temperatur soll das Kollagen der Sehnensubstanz in

1) Literatur am Schluß der Abhandlung.

Glutin verwandelt werden. v. Ebner fiel es bei Sehnendehnungen mit gleichzeitiger Einwirkung verdünnter Säuren auf, daß die durch Säureeinwirkung verkürzte Sehne bei anfänglicher Belastung ihre elastische Vollkommenheit verliert. War die Sehne aber auf ihre ursprüngliche Länge gedehnt, so sollen wieder elastische Kräfte auftreten von allerdings bedeutend geringerer Intensität als bei der intakten Sehne. Wertheim (17) und Triepel (15) beschränkten ihre Untersuchungen rein auf das Thema der Elastizität und Zugfestigkeit der tierischen Gewebe. Es war ihnen daran gelegen, möglichst definierte Werte für die Elastizität der Gewebe überhaupt zu gewinnen und eventuelle Verschiedenheiten dieser bei den einzelnen Tierarten aufzudecken.

Experimente aber, die mit der Untersuchung der Eigenschaften der Sehne systematisch auch deren Veränderlichkeit durch physikalische und chemische Faktoren berücksichtigen, fehlen bisher ganz.

Wir kennen die Gesetze des Lebens und der Funktion des Muskels vergleichsweise recht eingehend. Ob aber die Sehne ein ähnlich anpassungsfähiges Organ ist, welche Art von Leben sie führt, ist eigentlich kaum noch diskutiert. Wie wir beim Muskel die Zuckung, die Wärmeproduktion und den Tonus als Lebensäußerungen in meßbaren Werten ausdrücken können, so können wir als Objekt der Messung bei der Sehne die Elastizitätseigenschaften und die Zugfestigkeit annehmen. Mit diesen rein physiologischen Fragen verbunden sind auch praktische Ausblicke und Nutzanwendungen von nicht geringer Wichtigkeit. Sollte es nämlich möglich sein, spezifisch-chemische Eingriffe zu finden, die einen ausgesprochenen Einfluß im Sinne veränderter Dehnbarkeit auf das fibrilläre Bindegewebe ausüben, so liegt es nahe, diese auch auf ihre therapeutische Eignung bei Narbenkeloiden und Bindegewebsverwachsungen in der Chirurgie zu übertragen. Ansätze dazu sind ja in der Gestalt des Fibrolysins oder Thiosynamins vorhanden. Nach beiden Richtungen hin zielen Untersuchungen von mir, die auf Initiative von Herrn Geh.-Rat Prof. Dr. Straub am hiesigen Pharmakologischen Institut unternommen wurden.

Voraussetzung für jeden Fortschritt ist auch hier die Benutzung eines geeigneten Objektes. Wenn die Arbeiten der älteren Autoren nicht zu Resultaten führten, die auf die Funktionsphysiologie und Pharmakologie der Sehnen übertragbar sind, übrigens auch nicht übertragen worden sind, so liegt dies darin, daß eben von einer Violinsaite zur lebenden Muskelsehne doch ein recht weiter Weg ist. Auch den sonst so ergebnisreichen Untersuchungen Triepels (15, 16) haftet der gleiche Mangel an. Denn die durch Operation am Menschen gewonnenen Sehnenstücke erfüllen die Vorbedingungen eines

lebenden Materials nicht, wenn nicht Temperatur und Zusammensetzung der Umgebungsflüssigkeit **während** des Versuchs berücksichtigt werden. Der methodische Fortschritt scheint mir für meine Untersuchungen darin zu liegen, daß ich in der Rattenschwanzsehne ein zur Beantwortung meiner Frage vorzügliches Präparat benutzen konnte.

Es gelingt bei der mit Äther betäubten Ratte, die Sehne ohne nennenswerte Dehnung oder Schädigung der Oberfläche zu gewinnen, wenn man folgendermaßen vorgeht:

Schnitt in der Gegend der Insertion der Sehnen am Schwanzbein, der die Haut und das Unterhautzellgewebe durchtrennt, Spaltung der Haut im Verlauf der ganzen Länge des Rattenschwanzes mit einer dünnen, scharfen Schere. An der Stelle des Ansatzes des Schwanzes wird die Haut rings herum frei präpariert und dann mit großer Leichtigkeit vom Schwanz ganz abgezogen. Es liegen jetzt die vier Bündel der Sehnen des Rattenschwanzes oberflächlich zutage, nur eingebettet in lockeres Bindegewebe. Durchtrennung der Sehnen in der Nähe der Insertion mit scharfem Schnitt. Am Schwanzende greift man darauf mit einem gebogenen Haken unter ein Sehnenbündel herum und übt dort einen ganz leichten Zug aus. Von hier aus gelingt es mühelos und schonend, das Sehnenbündel in seiner ganzen Länge bis zur Stelle der Durchschneidung an der Insertion unterhalb der Bindegewebshülle hervorzuziehen und endgültig abzutrennen. Sofortige Lagerung in Ringerlösung. Dort löst sich das Bündel in einzelne Sehnen von ziemlich konstantem Durchmesser auf. Ihr Querschnitt ist zylindrisch und wird in seiner Größe im Verlauf der Sehne fast unverändert beibehalten. Die Berechnung des Querschnittes geschieht durch die mikroskopische Messung des Durchmessers der in Ringer gelagerten Sehne bei minimaler Spannung.

Durch dieses Vorgehen gewann ich also eine möglichst frische und unverletzte Sehne am lebenden Tier. Es war außerdem stets möglich, das Tier selbst am Leben zu erhalten, nachdem der Schwanz abgetrennt wurde. Für den Apparat (Abb. 1), mit dem ich die Untersuchungen vornahm, galt das Prinzip, die frische Sehne derart zur Dehnung einzuspannen, daß sie ihre Intaktheit möglichst bewahrte und daß Temperatur und Umgebungsflüssigkeit den Verhältnissen im Organismus angepaßt wurden. Ich mußte in erster Linie Austrocknungserscheinungen vermeiden, welche schon nach Erfahrungen der älteren Autoren (**Wertheim**) die Elastizitätsverhältnisse der Sehne von Grund aus verändern. Zur Aufnahme der Lösungen, also der Umgebungsflüssigkeit, innerhalb welcher die Dehnung stattfand, diente das Becherglas (Abb. 1*g*). Die Sehne selbst wurde mit ihren Enden an je ein Häkchen geknotet, das an die Haken des Apparates gehängt wird. Die Technik der Knotung ist von größter Wich-

tigkeit und verlangt nicht geringe Übung. Ich legte die Sehne an ihren Enden in doppelte Lage (Abb. 2) und knotete mit der ver-

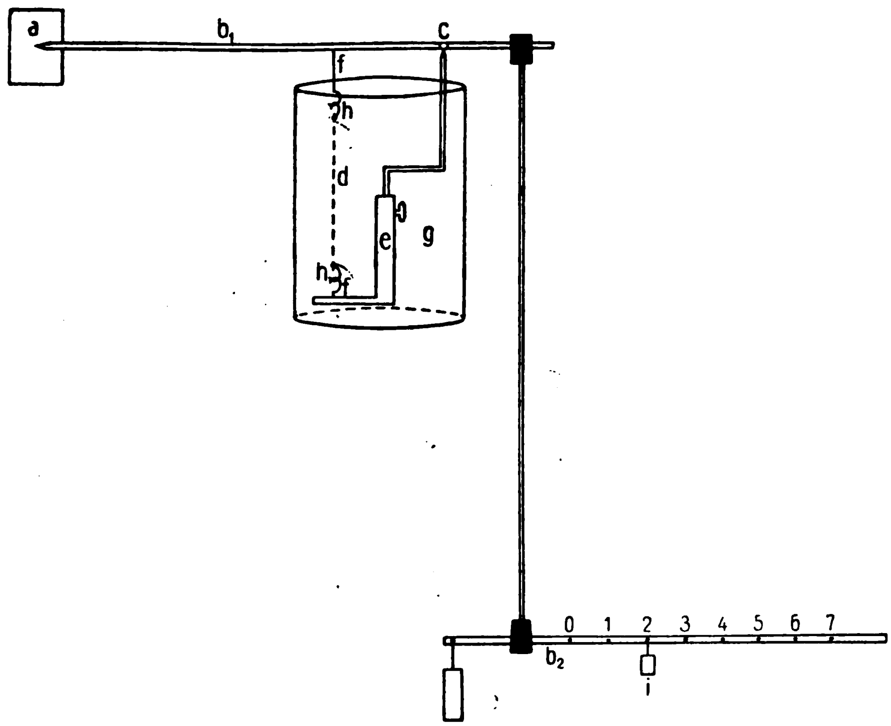


Abb. 1. *a* Kymographion. b_1 Schreibhebel. b_2 zweiter Hebel mit Laufgewicht *i*. *c* Drehpunkt des ersten Hebels. *d* die eingespannte Sehne. *e* ist verschiebbar zum Einspannen. *f* die Häkchen des Apparates. *g* Becherglas. *h* die Häkchen, an welchen die Sehne geknotet. *0* bedeutet die Anfangsspannung, sobald Laufgewicht dort eingehängt. *1—7* die Belastungen durch Anhängen des Laufgewichts.

doppelten Sehne zweimal in Form eines chirurgischen Knotens derart, daß ich zur Schonung der Sehnen nur die Enden stärker anzog, die nicht der Dehnung unterworfen wurden. Das freie Ende knotete ich zum Schluß noch einmal um das Häkchen und zog dadurch die ganze Knotung energisch an. Ich gewann auf diese Weise an beiden Enden eine Befestigung aus doppelter Sehne, die der Zerreißung weniger ausgesetzt ist als der zu dehnende Teil zwischen den beiden Häkchen. Als Zeichen der richtigen Knotung kann die Zerreißung der Sehne bei der Maximalbelastung zwischen den beiden Befestigungspunkten angesehen werden. Eine Zerreißung im Knoten

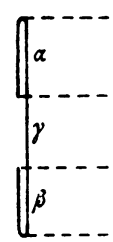


Abb. 2. α und β werden doppelt um das Häkchen *h* (Abb. 1) geknotet. γ bleibt einfach und ist der Teil der Sehne, welcher der Dehnung unterworfen ist.

selbst deutet immer auf einen Fehler der Technik hin. Bei richtigem Vorgehen habe ich auch niemals Knotendehnungen erlebt, während andere Versuche mit einer einfacheren Knüpfung nicht selten anfängliche Verschiebungen innerhalb des Knotens aufwiesen. Auch die Versuchsanordnungen, die ein Einklemmen der Sehnenenden beabsichtigten, scheiterten an der dadurch entstandenen Schädigung des Gewebes. Meine Methode ist sicherlich auch besser als alle die Maßnahmen, die ein Häkchen in die Substanz der Sehne selbst einführen, da bei stärkerer Belastung infolgedessen Verschiebungen und Zerreißungen stattfinden können. Bei dem geringen Querschnitt meiner Sehne war ein derartiges Verfahren auch nicht möglich. Nach Einspannung der Sehne in der Umgebungsflüssigkeit von bestimmter Zusammensetzung wurde der zweite Hebel des Apparates durch Verschiebung des Laufgewichtes mit bestimmten Größenordnungen belastet und dadurch die Dehnung der Sehne vorgenommen.

Einige physikalische Bemerkungen als theoretische Grundlage für das Verständnis der Experimente erscheinen notwendig. Sie schließen sich in der Hauptsache den Grundbegriffen Triepels einer allgemeinen Elastizitäts- und Festigkeitslehre an. Wenn ich mir auch bewußt bin, daß es verschiedenartige theoretische Ansichten über den Begriff der Elastizität gibt, so erscheint es doch ersprießlicher, bei den bereits von Triepel ausgebauten Grundlagen zu verharren, zumal es sich bei meinen Versuchen nicht um absolute Werte, sondern um Differenzen handelt und die Variabeln die chemisch-physikalischen Eingriffe bedeuten.

Für den Begriff der Elastizität habe ich mit Triepel die Definition von Wüllner und Wand (18) angenommen: »Elastizität ist diejenige Eigenschaft eines Körpers, auf Grund derer er befähigt ist, äußeren Kräften, die seinen natürlichen Zustand verändern, innere Kräfte entgegenzusetzen, die die Wiederherstellung des natürlichen Zustandes oder wenigstens eine Annäherung an ihn erstreben.« Elastizität deckt sich also hier mit dem Begriff des elastischen Widerstandes. Die Definition steht im Gegensatz zu den Anschauungen, die unter Elastizität nur die Fähigkeit eines Körpers, eine erlittene Formveränderung wieder auszugleichen, verstehen und die Kräfte des Widerstandes diesem Dehnungsprozeß gegenüber vernachlässigen. Da es sich um eine statische Beanspruchung in meinen Versuchen handelt, habe ich als Maß des elastischen Widerstandes den Dehnungsmodul (Youngscher Modul) herangezogen. Der Dehnungsmodul ist gleich demjenigen Gewicht, das einen Stab vom Querschnitt 1 um seine eigene Länge ausdehnen würde, wenn er

nicht zuvor zerrisse. E (Dehnungsmodul) ist $= \frac{\text{Kraft}}{\text{Veränderung}}$. Kraft bedeutet die Spannung $\sigma =$ die durch den Querschnitt der Sehne dividierten Belastungen. Die Veränderung (α) ist gleich der Verlängerung der Längeneinheit, das ist der Quotient aus Verlängerung und der ursprünglichen Länge. Wir haben also für den Dehnungsmodul die Beziehung $\frac{\sigma}{\alpha}$. Bei Dehnungsversuchen an der Mehrzahl der Stoffe der unbelebten Natur ist der Dehnungsmodul eine konstante Größe, es besteht eine Proportionalität zwischen Spannungen und Verlängerungen (Hookesches Gesetz). Bei der Dehnung lebenden Materials aber sind die Werte des Moduls für die einzelnen Verlängerungen meist verschieden. Sie können eine steigende oder eine fallende Tendenz haben. Berechnen wir für jede durch die Dehnung erzielte Veränderung diesen Dehnungsmodul, so gewinnen wir einen Einblick in die Verhältnisse des elastischen Widerstandes und damit in die Elastizitätsveränderungen der Sehne überhaupt.

Eine »bleibende Veränderung« nach der Dehnung ist im tierischen Körper normaliter wohl ausgeschlossen. Wir müssen a priori bei den Sehnen des tierischen Körpers eine »elastische Vollkommenheit« annehmen. Erhalten wir derartige »bleibende Veränderungen« bei unseren Versuchen, so sind ihre Größen umgekehrt proportional der »elastischen Vollkommenheit«. Es sind also die Werte der bleibenden Veränderung für meine Versuche von besonderem Interesse, da sie in Gemeinschaft mit dem Dehnungsmodul die eigentlichen elastischen Eigenschaften der Sehne zum Ausdruck bringen. Ich habe deshalb den elastischen Rückstand, der bei einem Teil der Dehnungen entstand, gemessen und dieses Maß in den Tabellen unter die Rubrik »bleibende Veränderung« (v_1 und v_2) angeführt. Allerdings ist der elastische Rückstand bei meinen Versuchen nicht einfach gleich zu setzen mit einer echten »bleibenden Veränderung«, da ich meine Dehnungsversuche stets mit einer Anfangsspannung von bestimmter Größe begonnen habe, die auch bei den Entlastungen konstant blieb. Diese Anfangsspannung repräsentiert den physiologischen Tonus des ruhenden Muskels. Sie wurde aber auch durch meine Versuchsanordnung bedingt, bei der es nicht möglich war, die Sehne nach der Dehnung wieder durch horizontale, gewichtslose Lagerung ganz zu entspannen. Es besteht nämlich die Möglichkeit, daß bei einer vollkommenen Entspannung die »bleibende Veränderung« mit der Zeit verschwinden kann, wenn die elastischen Kräfte wieder stark genug sind, den Dehnungseffekt zu überwinden. Ich

muß also die von mir erzielten »bleibenden Veränderungen« nur als ein relatives Maß dafür ansehen, wie stark noch die elastischen Kräfte nach den erfolgten Dehnungen sind, der Anfangsspannung in ähnlicher Weise, wie die ersten Male, zu begegnen. Es zeigte sich bei meinen Versuchen, daß mit der Steigerung der Belastung für die Sehne das Vermögen leidet, diese Anfangsspannung wieder nach Entlastung wie am Anfang auszugleichen. Dieses Vermögen ist nun je nach den von mir angewandten physikalischen und chemischen Eingriffen an der Sehne verschieden, und auf diese Vergleichswerte kommt es mir in erster Linie an. Der Dehnungsmodul, welcher eigentlich nur im Bereich der vollkommenen Elastizität seine Bedeutung hat, gewinnt allerdings einen anderen Charakter, sobald die »Vollkommenheitsgrenze« überschritten ist, wenn also »bleibende Veränderungen« aufgetreten sind. Ich habe ihn trotzdem in derselben Weise berechnet, indem ich die tatsächlich erzielte Dehnung bei jedem Einzelversuch für den Wert α einsetzte und nicht nur die sogenannte »federnde« Dehnung. Dadurch gewann ich auf jeden Fall einen Einblick in den Widerstand der Sehne dehnenden Kräften gegenüber, während ich auf der anderen Seite durch Berechnung des elastischen Rückstandes auch Anhaltspunkte für die Fähigkeit des elastischen Ausgleiches der Veränderung erhielt.

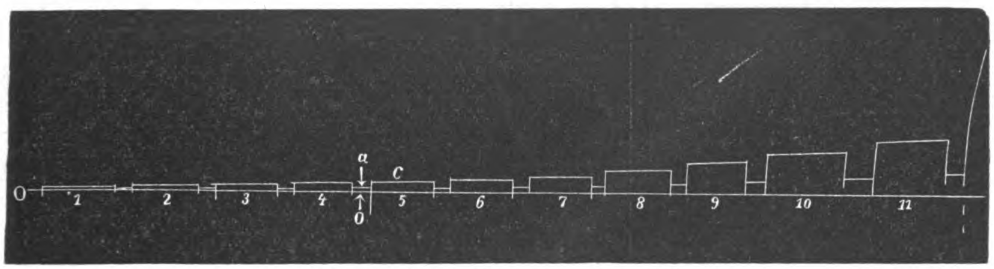
Als Maß für die Zugfestigkeit der Sehne gilt der Quotient aus dem Gewicht, das die Zerreißung herbeiführt, und dem Querschnitt der noch ungedehnten Sehne, also $\sigma_{\max} = \frac{P_{\max}}{q}$.

Es gibt zwei Methoden der Belastung. Die sukzessive Belastung, welche darin besteht, den einzelnen Belastungen nach Beobachtung der Effekte ohne Entlastung neue Gewichte hinzuzufügen, und die jeweilige Entlastung zwischen den Einzelversuchen. Ich habe mich, trotzdem ich keine auffälligen Verschiedenheiten des Dehnungsmoduls bei den beiden Methoden beobachten konnte, für die letzte Form des Vorgehens erklärt, weil dadurch die bleibende Veränderung für jede einzelne Belastung festgestellt werden kann.

Zu erwähnen ist noch die Frage der elastischen Nachdehnung. Ich habe ihre individuellen Einwirkungen möglichst dadurch ausgeschaltet, daß ich gleiche Zeiten der Belastungsdauer (2 Minuten) bei allen Versuchen wirken ließ und die Entlastung ebenfalls überall während einer gleichmäßigen Zeitspanne (1 Minute) vornahm. Die Zeitwerte waren durch die Erfahrungen gegeben, daß währenddessen die Dehnungs- und Entlastungseffekte in der Hauptsache ihr Ende erreicht hatten. Die so gewonnenen graphischen Aufzeichnungen

wurden auf ihre tatsächliche Größe reduziert (Hebelgesetze) und liegen den nun folgenden Tabellen zugrunde. In der Mehrzahl wurden der Kontrolle wegen die Versuche wiederholt, bei wichtigen Ergebnissen auch häufiger, um Zufälligkeiten auszuschalten. Es erscheint notwendig, zum Verständnis der Tabellen die Berechnung an Hand einer Kurve (Kurve 1) vorzunehmen.

Die abgebildete Kurve stammt von einem Versuch, der später besprochen werden soll. Hier interessiert nur die Methode der Berechnung. Der Durchmesser der Sehne betrug 0,250 mm, die Länge 22 mm. Die Einzelversuche sind mit den Zahlen 1—11 angegeben. 0 bedeutet die Anfangsspannung, welche bei dieser Sehne $= \frac{\text{Gewicht}}{\text{(zylindrischer) Querschnitt}} = \frac{0{,}014 \text{ kg}}{0{,}0499 \text{ qmm}} = 0{,}28$ kg/qmm beträgt.



Kurve 1 (verkleinert etwa 1/2).

Die einzelnen Belastungen werden in derselben Weise auf den Querschnitt der Sehne bezogen, so daß ich z. B. für die Versuche 5 und 6 die Spannungen: $\frac{0{,}054 \text{ kg}}{0{,}0499 \text{ qmm}} = 1{,}1$ kg/qmm und $\frac{0{,}062 \text{ kg}}{0{,}0499 \text{ qmm}} =$ 1,3 kg/qmm erhalte. Zu den Verlängerungen in der Längeneinheit (α) gelangte ich folgendermaßen: Für den Versuch 5 beträgt die Dehnung auf der Kurve 1,2 mm, gerechnet von dem Niveau a ab (Kurve 1). Diese Größe wird auf den tatsächlichen Wert zurückgeführt, das geschieht an meinem Apparat mit der Formel $\frac{1{,}2 \times 30}{200} =$ 0,18 mm, reduziert auf die Längeneinheit $= \frac{0{,}18}{22 \text{ (Länge)}} = 0{,}00818$ mm.

Der Dehnungsmodul $\frac{\sigma}{\alpha}$ für den Versuch 5 ist $= \frac{1{,}1 \text{ kg}}{0{,}00818}$ (Spannung) $= 137$.

Die bleibenden Veränderungen habe ich auf zweifache Weise ausgedrückt. In einer Rubrik (Einzelrückstand $= v_2$) sind nur die bei dem Einzelversuch entstandenen bleibenden Veränderungen enthalten, während die Werte der anderen Rubrik (Gesamtrückstand $= v_1$)

die Summe aller elastischen Rückstände auch der vorhergehenden Einzelversuche angeben. Ich gewinne durch diese letzten Zahlen eine bessere Vorstellung von der Höhe des elastischen Rückstandes nach dem Dehnungsprozeß überhaupt. Die Berechnung fand folgendermaßen statt: Zuerst wurde der Gesamtrückstand gemessen, z. B. bei Einzelversuch 4 aus dem Höhenunterschied von der Grundlinie 0 und der Strecke $a = 0{,}5$ mm, reduziert auf den tatsächlichen Wert $= \frac{0{,}5 \times 30}{200} = 0{,}075$ mm, berechnet auf die Längeneinheit $= \frac{0{,}075}{22} = 0{,}00341$ mm. Den Einzelrückstand erhielt ich dann durch die Differenz des Gesamtrückstandes von Einzelversuch 4 mit Einzelversuch 3. Erhielt ich eine derartige bleibende Veränderung wie bei 4, so habe ich, wie schon erwähnt, die Verlängerung bei dem Dehnungsversuch 5 von dem neuen Niveau (a) aus berechnet und nicht von der Grundlinie der Anfangsspannung (0) aus. Gewann ich infolge der Nachdehnung für die Linie c (Einzelversuch 5) keine Horizontale, so nahm ich die Differenz des höchsten Punktes c mit der Linie a als Maß der Dehnungsverlängerung.

Die Versuche.

I. Die frische Sehne in Ringerlösung.

Versuch 1.

Frische Sehne, 1/4 Stunde[1]) in Ringer, 20°, Länge 52 mm, Durchmesser 0,266 mm, Anfangsspannung 0,25 kg/qmm, Zugfestigkeit 5,0 kg/qmm.

Nr.	σ	α	Bleibende Veränderung Gesamtrückstand[2])	Bleibende Veränderung Einzelrückstand[3])	E_1[4])	E_2[5])
1	0,4	0,00230	—	—	173	173
2	0,53	0,00288	—	—	183	183
3	0,7	0,00432	—	—	161	161
4	0,82	0,00577	—	—	142	142
5	0,97	0,00643	0,00079	0,00079	152	152
6	1,1	0,00865	0,00227	0,00148	126	153

1) Die Zeitangabe bedeutet jeweils die Lagerung der Sehne in der Umgebungsflüssigkeit vor dem Versuch. Während des Versuches befindet sich in allen Fällen die Sehne in derselben Lösung.

2) Abgekürzt v_1.

3) Abgekürzt v_2.

4) Dehnungsmodul.

5) Dehnungsmodul nur für den »federnden« Teil der Dehnung.

Nr.	σ	α	v_1	v_2	E_1	E_2
7	1,3	0,01000	0,00317	0,00090	129	142
8	1,7	0,01290	0,00417	0.00100	132	142
9	1,9	0,02072	0,00524	0,00107	92	102
10	2,5	0,02890	0,00771	0,00247	87	95
11	2,7	0,03430	0,01101	0,00330	78	87
12	3,0	0,04034	0,01441	0,00340	74	82
13	3,4	0,05060	0,01799	0,00358	67	73
14	4,1	0,06375	0,02248	0,00449	64	67
15	5,0	gerissen.				

Versuch 2.

Frische Sehne, 1/4 Stunde in Ringer, 20°, Länge 18 mm, Durchmesser 0,250 mm, Anfangsspannung 0,28 kg/qmm, Zugfestigkeit 4,1 kg/qmm.

Nr.	σ	α	v_1	v_2	E
1	0,45	0,00211	—	—	213
2	0,61	0,00416	—	—	146
3	0,8	0.00666	—	—	120
4	0,94	0,00835	0,00110	0,00110	112
5	1,1	0,01000	0,00311	0.00201	110
6	1,3	0,01250	0,00416	0.00150	104
7	1,6	0,01667	0,00654	0,00238	96
8	2,0	0,02333	0.00835	0,00181	90
9	2,4	0,02898	0,01250	0,00415	93
10	2,8	0,04167	0,01720	0,00470	67
11	3,2	0,05278	0,02333	0,00613	60
12	3,6	0,07683	0,02533	0,00200	42
13	4,1	gerissen.			

Versuch 3.

Frische Sehne, 1/4 Stunde Ringer, 22°, Länge 20 mm, Durchmesser 0,200 mm, Anfangsspannung 0,4 kg/qmm, Zugfestigkeit 3,7 kg/qmm.

Nr.	σ	α	v_1	v_2	E
1	0,7	0,00375	—	—	186
2	0,95	0,00558	—	—	170
3	1,2	0.00750	0,00075	0,00075	160
4	1,5	0,00900	0,00225	0,00150	166
5	1,7	0,01125	0,00450	0,00225	151
6	1,9	0,01500	0,00750	0,00300	126
7	2,4	0,02250	0,01120	0,00370	106
8	3,0	0,04500	0,01875	0,00655	66
9	3,7	gerissen.			

Betrachtung. Der Dehnungsmodul der frischen Rattensehne ist weit davon entfernt eine konstante Größe zu sein. Die Dehnungskurve ist also keine gerade Linie, das Hookesche Proportionalitätsgesetz zwischen Spannungen und Verlängerungen hat keine Gültigkeit. Die Werte des Dehnungsmoduls nehmen dagegen mit wachsender Belastung ab, d. h., daß die Dehnbarkeit der Sehne schneller zunimmt als ihre Belastung. Diese Ergebnisse stehen mit den Versuchen Triepels an der menschlichen Sehne im Gegensatz, der ein Anwachsen der Modulwerte beobachtet hat. Mein gegensätzlicher Befund ist nur zu einem geringen Teil auf das Auftreten der bleibenden Veränderung zu beziehen, da die Abnahme des Moduls auch innerhalb der vollkommenen Elastizität deutlich ist. Um die eventuelle Einwirkung der bleibenden Veränderung auf den Dehnungsmodul auszuschalten, habe ich noch bei Versuch 1 seinen Wert nur für den »federnden« Teil der Dehnung (E_2) berechnet (α-Einzelrückstand). Der Abfall der Modulwerte ist aber auch dann sehr deutlich. W. Wundt (19) hat in seinen Versuchen an Kalbssehnen nach einer Berechnung Triepels den gleichen abnehmenden Charakter des Modulganges gefunden, wie ich bei der Rattensehne. Auch Triepel macht dieselbe Beobachtung bei der glatten Muskulatur des Rindes. Auf die Nachdehnung kann die Abnahme des Moduls, wie Triepel meint, auch nicht allein zurückgeführt werden, da sie bereits bei den ersten Versuchen auftritt, bei der eine Nachdehnung nach dem Kurvengang (horizontal) ausgeschlossen ist. Neben der individuellen Verschiedenheit der tierischen Sehne gegenüber der des Menschen mag aber bei dem Ergebnis meiner Experimente die völlige Vermeidung der Austrocknung eine Rolle spielen, während die Methode Triepels (16) mir nicht genügend Gewähr dafür bietet, daß Austrocknungserscheinungen ausgeschaltet werden können. Die Sehnensubstanz neigt außerordentlich stark zur Austrocknung. Versuche von mir haben gezeigt, daß ein einfaches Aufträufeln von physiologischer Kochsalzlösung, wie es Triepel (16) getan hat, nicht genügt, die Erscheinungen ganz abzustellen. Auf der anderen Seite fand ich bei der getrockneten Sehne (Versuch 4) Werte des Dehnungsmoduls, welche die Tendenz hatten bei stärkerer Dehnung wieder anzusteigen. Bei Vergleich der drei Versuche an der frischen Sehne fällt eine ziemliche Übereinstimmung in allen Werten auf. Die zu den einzelnen Spannungen gehörenden Verlängerungen, die Elastizitätsbreite, die Höhe des Moduls, die Werte der bleibenden Veränderungen und die Zugfestigkeit weichen nur in geringer Breite ab. Die Differenzen sind derartig, wie es bei Dehnungsversuchen mit

lebendem Material zu erwarten ist, zumal die Sehnen verschiedener Individuen benutzt wurden. Wir können bei der Gleichförmigkeit der Befunde diese Werte als charakteristisch für die Dehnung der frischen Sehne in Ringerlösung ansehen.

Danach ist der Dehnungsmodul der Sehne im Verhältnis zu den Dehnungseffekten sehr hoch, besonders innerhalb der vollkommenen Elastizität. Die Elastizitätsgrenze liegt ungefähr bei 1 kg/qmm, die Elastizitätsbreite ist also nicht sehr groß, wenn wir die bleibenden Veränderungen, wie es hier geschieht, bereits von der dritten Dezimale an zählen. Die Dehnungsfähigkeit der Sehne beträgt innerhalb der vollkommenen Elastizität bis über $^1/_2$ % der Länge. Bei Überschreiten der Elastizitätsgrenze wächst sie weiter an und erhält gegen Ende den Wert von 4—7 %. Die Größe und Schnelligkeit des Anwachsens der Veränderung gegen Ende hängt wahrscheinlich mit dem Auftreten größerer Nachdehnungserscheinungen zusammen. Die elastischen Einzelrückstände sind anfänglich sehr gering. Sie betragen beim Auftreten etwa $^1/_8$—$^1/_{10}$ der Veränderung selbst und wachsen dann ganz allmählich an, ziemlich parallel mit der Größe der Dehnungen selbst, so daß sie gegen Ende ungefähr in demselben Verhältnis zu α stehen wie anfänglich. Der letzte Versuch kurz vor der Zerreißung wird am besten bei der Betrachtung ausgeschieden. Der Gesamtrückstand hat bei allen drei Versuchen eine gut übereinstimmende Höhe, sein Wert beträgt nach einer Spannung von 1,5 kg z. B. weit unterhalb der Hälfte der zugehörigen letzten Dehnung. Das Auftreten der bleibenden Veränderung mit den anfänglichen sehr niedrigen Werten gibt uns, wie schon erwähnt, keinen sicheren Aufschluß über die tatsächliche Elastizitätsbreite der Sehne im Organismus. Sie wird voraussichtlich dort größer sein als in meinen Versuchen, da ich während der Dehnung die Sehne niemals gewichtslos entspannt und auf eine Ausgleichung des elastischen Rückstands in diesem Zustande gewartet habe. Als Vergleichswert dagegen genügt mein Anhaltspunkt. Die Zugfestigkeit der frischen Sehne schwankt zwischen 3,7—5,0 kg/qmm. Sie ist also ziemlich erheblich entfernt von der Elastizitätsgrenze.

II. Die getrocknete Sehne.

Betrachtung. Bei der Trocknung verändert sich am stärksten der Wert für die Zugfestigkeit, der bis zu 13 kg/qmm ansteigt. Die Größe der Dehnung bei den einzelnen Spannungen ist im Verhältnis zu der frischen Sehne in der Ringerlösung etwas geringer, die getrocknete Sehne hat also eine verminderte Dehnungsfähigkeit. Die

Versuch 4.

Getrocknete Sehne, 6 Stunden alt, 2 Stunden zum Trocknen aufgehängt, Länge 24 mm, Durchmesser 0,233 mm (vor! der Trocknung), Anfangsspannung 0,33 kg/qmm, Zugfestigkeit 13 kg/qmm.

Nr.	σ	α	v_1	v_2	E
1	0,52	0,00312	—	—	166
2	0,7	0,00500	—	—	140
3	0,9	0,00625	0,00158	0,00158	144
4	1,1	0,00937	0,00298	0,00140	117
5	1,3	0,01082	0,00450	0,00152	120
6	1,46	0,01250	0,00615	0,00165	117
7	1,78	0,01734	0,00920	0,00305	105
8	2,2	0,01875	0,01402	0,00482	117
9	2,7	0,02500	0,02156	0,00754	108
10	3,2	0,02791	0,02566	0,00410	114
11	3,6	0,03125	0,03125	0,00559	115
12	4,0	0,03619	0,03550	0,00240	118
13	4,7	0,03750	0,03610	0,00260	125
14	5,4	0,03959	0,03735	0,00125	136
15	6,1	0,04375	0,03837	0,00102	139
16	7,0	0,04667	0,03943	0,00106	150
17	7,8	0,05625	0,04232	0,00289	139
18	9,5	0,06250	0,04573	0,00341	152
19	10,5	0,06875	0,04984	0,00411	153
20	11,3	0,07759	0,05590	0,00610	146
21	13	gerissen.			

Elastizitätsgrenze liegt aber ungefähr bei derselben Spannung, die auftretenden bleibenden Veränderungen haben im allgemeinen ein ähnliches Verhältnis zur Dehnungsgröße wie bei der frischen Sehne. Ein Ausdruck der verringerten Dehnungsfähigkeit ist der Dehnungsmodul, der bis zur Zerreißung sehr hoch bleibt und gerade auch gegen Ende ein Anwachsen zeigt. Der Modulgang der getrockneten Sehne bietet also eine charakteristische Verschiedenheit von dem der frischen.

III. Temperatureinflüsse.

Versuch 5.

Frische Sehne, Ringer, 30°, Länge 16 mm, Durchmesser 0,250 mm, Anfangsspannung 0,28 kg/qmm, Zugfestigkeit 4,7 kg/qmm.

Nr.	σ	α	v_1	v_2	E
1	0,45	0,00700	0,00472	0,00472	64
2	0,61	0,00737	0,01172	0,00700	65

Nr.	σ	α	v_1	v_2	E
3	0,8	0,01124	0,01640	0,00468	69
4	0,94	0,01405	0,02108	0,00468	66
5	1,1	0,01623	0,02576	0,00468	67
6	1,3	0,01879	0,03044	0,00468	69
7	1,6	0,02347	0,03744	0,00700	68
8	2,0	0,03250	0,04444	0,00700	61
9	2,4	0,03750	0,04781	0,00337	63
10	2,8	0,04683	0,05516	0,00735	59
11	3,2	0,05627	0,06453	0,00937	57
12	3,6	0,06563	0,08390	0,00937	55
13	4,1	0,10300	0,10265	0,01875	39

Versuch 6.

Frische Sehne, Ringer, 34°, Länge 19 mm, Durchmesser 0,283 mm, Anfangsspannung 0,2 kg/qmm, Zugfestigkeit 2,1 kg/qmm.

Nr.	σ	α	v_1	v_2	E
1	0,35	0,00789	0,00236	0,00236	44
2	0,48	0,01185	0,01183	0,00947	40
3	0,6	0,01334	0,02130	0,00947	44
4	0,73	0,01579	0,02919	0,00789	46
5	0,86	0,01579	0,03234	0,00315	54
6	0,99	0,01735	0,03707	0,00473	57
7	1,2	0,02218	0,04496	0,00789	54
8	1,5	0,03158	0,05443	0,00947	47
9	1,8	0,03536	0,06390	0,00947	51
10	2,1	gerissen.			

Versuch 7.

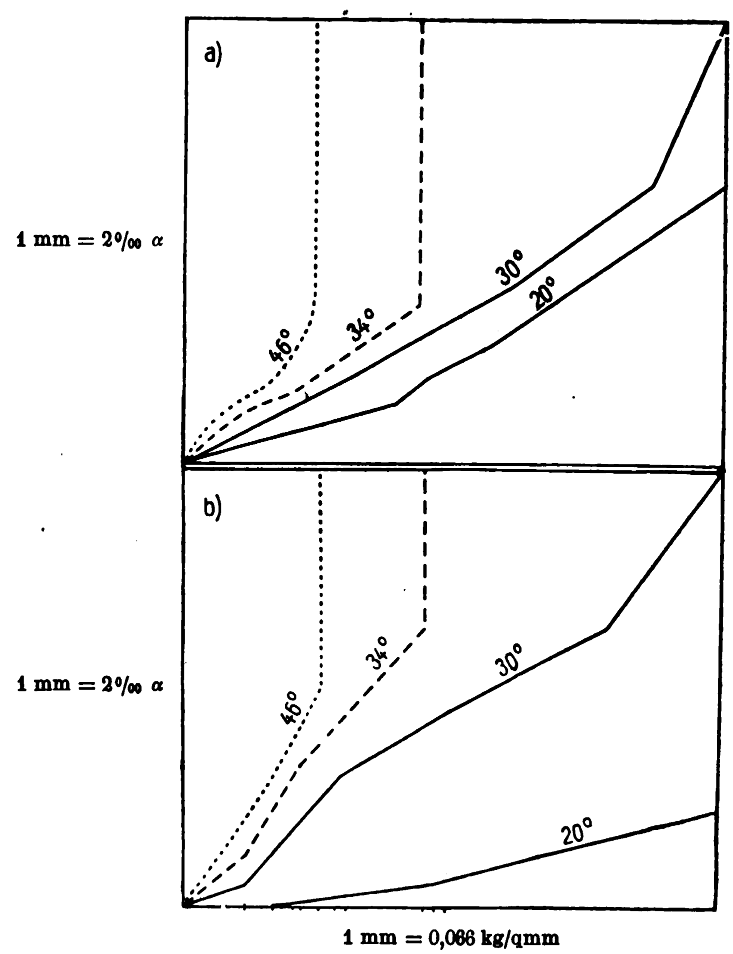
Frische Sehne, Ringer, 37°, Länge 16 mm, Durchmesser 0,233 mm, Anfangsspannung 0,33 kg/qmm, Zugfestigkeit 1,78 kg/qmm.

Nr.	σ	α	v_1	v_2	E
1	0,52	0,00937	0,00750	0,00750	55
2	0,7	0,01875	0,01689	0,00939	37
3	0,9	0,01875	0,01916	0,00237	48
4	1,1	0,02062	0,02672	0,00756	53
5	1,3	0,02349	0,02953	0,00281	55
6	1,46	0,02812	0,03892	0,00939	53
7	1,78	gerissen.			

Versuch 8.

Frische Sehne, 1/4 Stunde in Ringer, 46°, Länge 19 mm, Durchmesser 0,300 mm, Anfangsspannung 0,2 kg/qmm, Zugfestigkeit 1,35 kg/qmm.

Nr.	σ	α	v_1	v_2	E
1	0,3	0,00789	0,00631	0,00631	38
2	0,42	0,01185	0,01731	0,01100	35
3	0,53	0,01369	0,02320	0,00589	38
4	0,65	0,01580	0,02909	0,00589	40
5	0,76	0,01976	0,03619	0,00710	38
6	0,87	0,02361	0,04329	0,00710	36
7	1,0	0,03159	0,05052	0,01723	31
8	1,35	gerissen.			



Kurve 2. Dehnungskurven bei den Versuchen 1, 5, 6 und 8. *a* Dehnungskurve. *b* die bleibenden Veränderungen (Gesamtrückstand).

Versuch 9.

Frische Sehne, Ringer, 65°. Sehne verkürzt sich stark, quillt auf, wird glasig durchscheinend, und zerreißt sofort beim ersten Dehnungsversuch.

Betrachtung. Schon die Erwärmung der Ringerlösung auf 30° (Versuch 5) läßt die Zone der elastischen Vollkommenheit bei der Dehnung verschwinden. Die Dehnbarkeit der Sehne ist bedeutend größer, der Elastizitätsmodul dementsprechend für die einzelnen Dehnungseffekte geringer als bei der Sehne in einer Ringerlösung von 20°. Vergleichen wir bei gleicher Spannung die Größen der Dehnungen in Versuch 1 und 5, z. B. bei der Spannung 1,1 kg, so erhalten wir bei 5 ungefähr das Doppelte der Dehnungswerte. Für den Dehnungsmodul fällt eine gewisse Konstanz auf im Sinne des Proportionalitätsgesetzes zwischen Spannung und Dehnung. Die bleibenden Veränderungen setzen schon sofort mit Beginn der Dehnung ein, mit hohen Werten für die Einzelrückstände. Der Gesamtrückstand ist infolgedessen bei derselben Spannungszahl besonders hoch (bei 2 kg z. B. 5mal so groß als in Versuch 1). Wir beobachten also zweifellos schon bei diesem Grad der Erwärmung eine erhebliche Schädigung der elastischen Vollkommenheit der Sehne, verbunden mit größerer Dehnbarkeit. Die Zugfestigkeit hat noch nicht gelitten. Diese Erscheinungen der Schädigung steigern sich aber schrittweise mit der Erhöhung der Temperatur der Umgebungsflüssigkeit. Mit Erwärmung der Ringerlösung auf 34, 37 und 46° sinken die Werte des Dehnungsmoduls, die Dehnungen bei den einzelnen Spannungen vergrößern sich und mit ihnen die bleibende Veränderung (Kurve 2). Wir gelangen mit der Zeit sogar zu Gesamtrückständen, die fast das Doppelte der Einzeldehnung ausmachen. Auch die Zugfestigkeit nimmt parallel mit der Erwärmung erheblich ab. Bei 65° schrumpft die Sehne hochgradig, quillt sichtbar auf, wird glasig durchscheinend und zerreißt sofort bei dem ersten Versuch. Engelmann (4, 5) erklärt diese plötzlich und deutlich eintretende Erscheinung durch die Annahme einer intrafibrillären Wasserverschiebung, da sie nicht an eine Wasseraufnahme von außen gebunden ist, Hermann (8) dagegen vertritt die Auffassung einer Hitzegerinnung des Eiweißkörpers.

Da diese thermischen Einwirkungen auf die Rattenschwanzsehne schon bei 30° C ausgeprägt sind, müssen wir annehmen, daß das Optimum der Temperatur der Sehne innerhalb des lebenden Tieres ziemlich unterhalb dieser Zahl liegt. Ich habe deshalb für meine Versuche das Temperaturoptimum der Umgebungsflüssigkeit zwischen

20 und 25° gelegt. Bei der oberflächlichen Lage der Sehne und dem geringen Blutreichtum ihrer Umgebung erscheint die Annahme auch für die Sehne im lebenden Tiere berechtigt.

IV. Einwirkungen der Zeitdauer außerhalb des lebenden Körpers.

Versuch 10.

Sehne, 6 Stunden alt, Ringer, 20°, Länge 23,5 mm, Durchmesser 0,266 mm, Anfangsspannung 0,25 kg/qmm, Zugfestigkeit 3,4 kg/qmm.

Nr.	σ	α	v_1	v_2	E
1	0,4	0,00419	—	—	95
2	0,53	0,00638	—	—	85
3	0,7	0,01106	0,00103	0,00103	63
4	0,82	0,01276	0,00319	0,00216	64
5	0,97	0,01411	0,00638	0,00319	68
6	1,1	0,01795	0,00955	0,00317	61
7	1,3	0,02053	0,01431	0,00476	63
8	1,7	0,02722	0,02069	0,00638	62
9	1,9	0,03830	0,02707	0,00638	50
10	2,5	0,04478	0,03664	0,00957	56
11	2,7	0,05105	0,04621	0,00957	53
12	3,0	0,05744	0,05833	0,01212	62
13	3,4	gerissen.			

Versuch 11.

Sehne, 30 Stunden alt, Ringer, 20°, Länge 23 mm, Durchmesser 0,366 mm, Anfangsspannung 0,13 kg/qmm, Zugfestigkeit 3,1 kg/qmm.

Nr.	σ	α	v_1	v_2	E
1	0,20	0,00521	0,00130	0,00130	38
2	0,31	0,00652	0,00326	0,00196	47
3	0,36	0,00652	0,00656	0,00330	55
4	0,45	0,00978	0,00982	0,00326	44
5	0,51	0,01234	0,01304	0,00322	45
6	0,59	0,01304	0,01654	0,00350	46
7	0,71	0,01955	0,02100	0,00450	36
8	0,91	0,02083	0,02600	0,00500	43
9	1,1	0,02852	0,03191	0,00591	38
10	1,3	0,03261	0,03791	0,00601	39
11	1,48	0,03261	0,04395	0,00604	45
12	1,65	0,03193	0,05189	0,00804	42
13	1,9	0,04565	0,05894	0,00705	41
14	2,19	0,05530	0,06700	0,00900	39
15	2,6	0,10400	0,07657	0,00957	24
16	3,1	gerissen.			

Betrachtung. 10 und 11 stellen Versuche dar, welche die Einwirkung der Zeitdauer auf die Funktion der Sehne beleuchten, während diese vom lebenden Körper getrennt in Ringerlösung aufbewahrt wurde. Die 6 Stunden in Ringerlösung gelagerte Sehne hat eine im Vergleich zur frischen geringere Elastizitätsbreite. Der Dehnungsmodul ist ebenfalls deutlich herabgesetzt für die zugehörigen Verlängerungen. Die Dehnbarkeit ist für die gleichen Spannungen größer. Die bleibenden Veränderungen wachsen schneller an und haben bei den Einzelversuchen etwa den doppelten Wert wie bei den Vergleichssehnen. Der Gesamtrückstand ist infolgedessen auch etwa 2mal so groß und erreicht mit den letzten Dehnungen fast die Länge der Einzeldehnung selbst. Die Zugfestigkeit hat noch nicht deutlich gelitten. Nach 30 Stunden verliert die Sehne die Zone der elastischen Vollkommenheit ganz, die Modulwerte verringern sich und erhalten eine ähnliche Konstanz wie bei der thermischen Einwirkung. Im Verhältnis zur frischen Sehne (Versuch 1) beobachten wir z. B. hier für eine Spannung von 1,9 kg die doppelte Dehnbarkeit, einen Einzelrückstand der fast 7mal größer ist, und einen 10fachen Gesamtrückstand, der die Größen der Einzeldehnung schon übertrifft.

Wir müssen aus dieser hochgradigen Veränderung schließen, daß der frischen Sehne ein gewisser Stoffwechsel zukommt, dessen Optimum nach 6 Stunden bereits überschritten ist. Nach 24 Stunden sind die entstandenen Schädigungen schwer.

V. Einwirkungen der Hypotonie.

Versuch 12.

Frische Sehne, 1 Stunde in destilliertem Wasser, 20°, Länge 22 mm, Durchmesser 0,250 mm (nach Lagerung in destilliertem Wasser 0,320 mm), Anfangsspannung 0,28 kg/qmm, Zugfestigkeit 3,6 kg/qmm.

Nr.	σ	α	v_1	v_2	E
1	0,45	0,00136	—	—	262
2	0,61	0,00340	0,00068	0,00068	179
3	0,8	0,00508	0,00168	0,00100	157
4	0,94	0,00689	0,00341	0,00173	136
5	1,1	0,00818	0,00509	0,00168	137
6	1,3	0,01182	0,00682	0,00173	110
7	1,6	0,01363	0,00818	0,00136	117
8	2,0	0,02055	0,01363	0,00545	98
9	2,4	0,02727	0,01707	0,00344	88
10	2,8	0,04091	0,02055	0,00348	68
11	3,2	0,05085	0,02727	0,00672	63
12	3,6	gerissen.			

Versuch 13.

6 Stunden alte Sehne, 6 Stunden in destilliertem Wasser, 20°, Länge 22 mm, Durchmesser 0,300 mm (nach Lagerung in destilliertem Wasser 0,450 mm), Anfangsspannung 0,2 kg/qmm, Zugfestigkeit 3,2 kg/qmm.

Nr.	σ	α	v_1	v_2	E
1	0,31	0,00341	0,00060	0,00060	90
2	0,42	0,00546	0,00120	0,00060	77
3	0,53	0,00818	0,00340	0,00220	65
4	0,65	0,01023	0,00508	0,00168	64
5	0,76	0,01182	0,00689	0,00181	65
6	0,87	0,01500	0,00818	0,00129	58
7	1,0	0,01707	0,01100	0,00287	59
8	1,35	0,02364	0,01530	0,00430	57
9	1,6	0,03045	0,02041	0,00511	52
10	1,9	0,03400	0,02360	0,00319	56
11	2,1	0,04314	0,02690	0,00330	49
12	2,4	0,05454	0,03040	0,00350	44
13	2,8	0,07137	0,03820	0,00780	40
14	3,2	gerissen.			

Versuch 14.

6 Stunden alte Sehne, 0,08 %ige NaCl (3 Stunden), 20°, Länge 10 mm, Durchmesser 0,300 mm, Anfangsspannung 0,20 kg/qmm, Zugfestigkeit 3,9 kg/qmm.

Nr.	σ	α	v_1	v_2	E
1	0,31	0,00380	0,00090	0,00090	82
2	0,42	0,00600	0,00190	0,00100	70
3	0,53	0,00900	0,00310	0,00120	59
4	0,65	0,01120	0,00460	0,00150	46
5	0,76	0,01633	0,00710	0,00250	48
6	0,87	0,01888	0,01100	0,00390	46
7	1,0	0,01888	0,01300	0,00200	52
8	1,35	0,02641	0,01600	0,00300	51
9	1,6	0,02832	0,01800	0,00200	56
10	1,8	0,03766	0,02160	0,00350	50
11	2,1	0,04216	0,02575	0,00415	50
12	2,4	0,05161	0,03007	0,00432	47
13	2,8	0,05799	0,03649	0,00642	47
14	3,2	0,07994	0,04380	0,00731	40
15	3,9	gerissen.			

Betrachtung. Die Einwirkungen maximaler Hypotonie (destilliertes Wasser) auf die frische Sehne geben ein charakteristisches Bild. Wir erhalten eine deutliche Verschmälerung der Zone der vollkommenen Elastizität, die Werte aber des Dehnungsmoduls sind nicht

herabgesetzt, und die bleibenden Veränderungen, wenn sie auch früh auftreten, sind in ihrer Größe für die Einzelversuche nicht sehr verschieden. Der Gesamtrückstand liegt an der oberen Grenze des normalen Verhaltens. Ist die Sehne 6 Stunden lang in destilliertem Wasser, so verliert sie die Fähigkeit des vollkommen elastischen Ausgleichs schon bei der ersten Dehnung, im Gegensatz zu der Sehne in Ringerlösung. Die übrigen Faktoren dagegen der Sehnenfunktion ändern sich kaum im Verhältnis zu dem Parallelversuch (10).

Der Versuch mit der stark hypotonischen NaCl-Lösung (14) stimmt ganz mit der Wirkung des destillierten Wassers überein.

VI. Einwirkungen der Hypertonie.

Versuch 15.

6 Stunden alte Sehne in 5%iger NaCl-Lösung (3 Stunden), 20°, Länge 12 mm, Durchmesser 0,233 mm, Anfangsspannung 0,33 kg/qmm, Zugfestigkeit 3,20 kg/qmm.

Nr.	σ	α	v_1	v_2	E
1	0,52	0,00625	0,00125	0,00125	83
2	0,7	0,01248	0,00316	0,00191	56
3	0,9	0,01875	0,00625	0,00309	48
4	1,1	0,02500	0,00935	0,00310	44
5	1,3	0,02788	0,01249	0,00314	48
6	1,46	0,03750	0,01875	0,00626	38
7	1,78	0,05000	0,02167	0,00292	36
8	2,2	0,06833	0,03500	0,01333	32
9	2,7	0,12250	0,05000	0,01500	22
10	3,2	gerissen.			

Versuch 16.

6 Stunden alte Sehne in 10%iger NaCl-Lösung (3 Stunden), 20°, Länge 10 mm, Durchmesser 0,316 mm, Anfangsspannung 0,18 kg/qmm, Zugfestigkeit 2,65 kg/qmm.

Nr.	σ	α	v_1	v_2	E
1	0,29	0,00380	0,00380	0,00380	76
2	0,39	0,00750	0,00750	0,00370	52
3	0,5	0,01200	0,01200	0,00450	42
4	0,61	0,01800	0,01800	0,00600	34
5	0,72	0,01800	0,02250	0,00450	40
6	0,82	0,01800	0,02600	0,00350	57
7	0,99	0,02250	0,03300	0,00900	43
8	1,2	0,03750	0,04298	0,00998	32
9	1,55	0,05200	0,06000	0,01702	30

Nr.	σ	α	v_1	v_2	E
10	1,8	0,06000	0,07500	0,01500	30
11	2,0	0,07500	0,09000	0,01500	27
12	2,2	0,08200	0,10500	0,01500	27
13	2,65	gerissen.			

Betrachtung. Hypertonie in Form einer 5%igen NaCl-Lösung setzt den Elastizitätsmodul für die einzelnen Dehnungen herab. Die bleibende Veränderung setzt sofort ein, es fehlt also ganz die elastische Vollkommenheit. Die Größe der elastischen Rückstände sind im Verhältnis zu dem Parallelversuch in Ringerlösung (10) nicht besonders verschieden. Das Bild ändert sich aber bei der 10%igen NaCl-Lösung. Hier stehen dann neben der Herabsetzung der Modulwerte der hohe elastische Einzelrückstand wie der Gesamtrückstand im Vordergrund bei beträchtlich herabgesetzter Zugfestigkeit. Wir haben z. B. für die Spannung 2,0 im Versuch 16 im Vergleich zu Versuch 10 einen um das Doppelte gesteigerten Dehnungseffekt, einen um die Hälfte herabgesetzten Elastizitätsmodul, einen $2^1/_2$ mal so großen Einzelrückstand und einen über 3fachen Gesamtrückstand, der die Größe der Einzeldehnung weit übertrifft.

VII. Die isotonische Umgebungsflüssigkeit.

Versuch 17.

Frische Sehne in 8%iger Zuckerlösung, 20°, Länge 28,5 mm, Durchmesser 0,300 mm, Anfangsspannung 0,2 kg/qmm, Zugfestigkeit 4,7 kg/qmm.

Nr.	σ	α	v_1	v_2	E
1	0,31	0,00133	—	—	232
2	0,42	0,00393	—	—	105
3	0,53	0,00526	—	—	100
4	0,65	0,00631	—	—	103
5	0,76	0,00736	—	—	103
6	0,87	0,00789	0,00163	0,00163	110
7	1,0	0,00912	0,00382	0,00219	109
8	1,35	0,01055	0,00470	0,00088	126
9	1,6	0,01156	0,00526	0,00056	139
10	1,9	0,01317	0,00640	0,00114	143
11	2,1	0,02105	0,00789	0,00149	99
12	2,4	0,02627	0,00870	0,00081	91
13	2,8	0,03158	0,00930	0,00060	88
14	3,2	0,03933	0,01053	0,00123	82
15	3,97	0,05793	0,01305	0,00252	68
16	4,7	gerissen.			

Versuch 18.

6 Stunden alte Sehne in 8 % iger Zuckerlösung (6 Stunden), 20°, Länge 28 mm, Durchmesser 0,033 mm, Anfangsspannung 0,16 kg/qmm, Zugfestigkeit 3,3 kg/qmm.

Nr.	σ	α	v_1	v_2	E
1	0,25	0,00268	—	—	93
2	0,35	0,00536	—	—	65
3	0,45	0,00643	0,00103	0,00103	70
4	0,53	0,00804	0,00268	0,00165	66
5	0,68	0,00929	0,00536	0,00268	67
6	0,72	0,01071	0,00643	0,00107	67
7	0,87	0,01187	0,00821	0,00178	73
8	1,1	0,01500	0,00934	0,00113	73
9	1,3	0,01857	0,01071	0,00137	70
10	1,5	0,02679	0,01290	0,00229	56
11	1,8	0,03214	0,01607	0,00310	56
12	2,0	0,03750	0,01982	0,00375	53
13	2,3	0,04810	0,02210	0,00228	48
14	2,7	0,06428	0,02679	0,00469	42
15	3,3	gerissen.			

Betrachtung. Die frische Sehne (17) in isotonischer Zuckerlösung verhält sich bei der Dehnung sehr übereinstimmend mit der Sehne in Ringerlösung. Wir haben in allen Faktoren also ein normales Bild der Sehnenfunktion. Aber auch die 6 Stunden lang in isotonischer Lösung gelagerte Sehne (18) hat eine außerordentliche Übereinstimmung der Werte mit Versuch 10, so daß damit die gleichartige Wirkung von Ringerlösung und isotonischer Zuckerlösung auf die Sehne bewiesen ist. Die Ringerlösung hat also für die Sehne ihren günstigen Einfluß durch den isotonischen Charakter und nicht durch die Qualität der in ihr enthaltenen Salze.

VIII. Die Sehne in saurer Umgebung.

Versuch 19.

Frische Sehne, Salzsäure 1/30000 normal (1 Stunde), 20°, Länge 18 mm, Durchmesser 0,216 mm, Anfangsspannung 0,37 kg/qmm, Zugfestigkeit 3,6 kg/qmm.

Nr.	σ	α	v_1	v_2	E
1	0,59	0,01243	0,00833	0,00833	47
2	0,8	0,02341	0,03333	0,02500	34
3	1,0	0,04553	0,05891	0,02558	22
4	1,2	0,02500	0,07055	0,01164	49
5	1,4	0,02500	0,08056	0,01001	58

Nr.	σ	α	v_1	v_2	E
6	1,66	0,02500	0,08330	0,00274	66
7	2,0	0,03207	0,08720	0,00390	63
8	2,5	0,04165	0,08916	0,00196	61
9	3,1	0,05831	0,09556	0,00640	53
10	3,6	gerissen.			

Versuch 20.

Frische Sehne, Salzsäure 1/10000 normal (1 Stunde), 20°, Länge 22,5 mm, Durchmesser 0,266 mm, Anfangsspannung 0,25 kg/qmm, Zugfestigkeit 0,97 kg/qmm.

Nr.	σ	α	v_1	v_2	E
1	0,4	0,00665	0,00523	0,00523	60
2	0,53	0,01330	0,01430	0,00907	40
3	0,7	0,02000	0,02015	0,00585	35
4	0,82	0,03333	0,03121	0,01106	24
5	0,97	gerissen.			

Versuch 21.

Frische Sehne, Salzsäure 1/5000 normal (1 Stunde), 20°, Länge 24 mm, Durchmesser 0,266 mm, Sehne quillt hochgradig, wird glasig, ohne Glanz, zerreißt sofort bei Versuch der Dehnung.

Versuch 22.

Sehne 24 Stunden alt, Salzsäure 1/10000 normal (24 Stunden), 20°, Länge 20 mm, Durchmesser 0,216 mm, Sehne wird hochgradig verdickt, fast durchsichtig und zerreißt bei Versuch der Dehnung sofort.

Versuch 23.

Sehne 24 Stunden alt, Essigsäure 1/10000 normal (24 Stunden), 20°, Länge 13 mm, Durchmesser 0,233 mm, Anfangsspannung 0,33 kg/qmm, Zugfestigkeit 3,6 kg/qmm.

Nr.	σ	α	v_1	v_2	E
1	0,52	0,00323	0,00577	0,00577	56
2	0,7	0,01153	0,00861	0,00284	60
3	0,9	0,01730	0,01154	0,00293	52
4	1,0	0,02301	0,01731	0,00577	47
5	1,3	0,02301	0,02301	0,00579	56
6	1,46	0,02537	0,02897	0,00587	57
7	1,78	0,03231	0,03462	0,00565	55
8	2,2	0,05154	0,04620	0,01158	41
9	2,7	0,16150	0,12800	0,07180	16
10	3,2	0,20153	0,26530	0,13730	15
11	3,6	gerissen.			

Versuch 24.

Frische Sehne, Essigsäure 1/4000 normal (1 Stunde), 20°, Länge 20 mm, Durchmesser 0,266 mm, Anfangsspannung 0,25 kg/qmm, Zugfestigkeit 0,53 kg/qmm.

Nr.	σ	α	E
1	0,4	0,01870	26
2	0,53	gerissen.	

Sehne glasig gequollen, Verlust des Glanzes, durchscheinend.

Versuch 25.

Sehne 24 Stunden alt, Essigsäure 1/2000 (24 Stunden), 20°, Länge 15 mm, Durchmesser 0,266 mm, starke Veränderung der Sehne, glasiges Aussehen, hochgradige Verdickung, Zerreißung sofort bei Versuch der Dehnung.

Versuch 26.

Sehne frisch, Salizylsäure 1/10000 normal (1 Stunde), 20°, Länge 20 mm, Durchmesser 0,200 mm, Anfangsspannung 0,44 kg/qmm, Zugfestigkeit 3,7 kg/qmm.

Nr.	σ	α	v_1	v_2	E
1	0,7	0,00900	0,00750	0,00750	77
2	0,95	0,01125	0,01125	0,00375	84
3	1,2	0,01300	0,01500	0,00375	92
4	1,5	0,01498	0,01876	0,00375	98
5	1,7	0,01878	0,02250	0,00375	90
6	1,9	0,02500	0,03000	0,00350	87
7	2,4	0,04100	0,04500	0,01500	58
8	3,0	0,08600	0,07500	0,03000	34
9	3,7	gerissen.			

Versuch 27.

Sehne frisch, Salizylsäure 1/1000 normal (1 Stunde), 20°, Länge 22 mm, Durchmesser 0,266 mm, enorme Quellung, Verkürzung, glasiges Aussehen, Dehnungsversuch nicht möglich.

Betrachtung. Hochgradige Verdünnungen der Salzsäure hatten eine außerordentlich starke Wirkung auf die Funktion der Sehnen. Bei einer Konzentration von 1/30000 normal (19), die vor dem Versuch auf die Sehne 1 Stunde wirkte, erhielten wir stärkere Schädigungen, die sich in der bekannten Weise durch die geringen Werte des Dehnungsmoduls und durch die hohen bleibenden Veränderungen äußerten. Die elastische Vollkommenheit war von Anfang an hochgradig geschädigt. Die Zugfestigkeit dagegen blieb noch unberührt.

Die von v. Ebner beobachtete Erscheinung, daß die durch verdünnte Säureeinwirkung geschrumpfte Sehne sich anfangs dehnen ließe, ohne Elastizität zu zeigen, daß aber, nachdem die ursprüngliche Länge erreicht wurde, wieder merkliche, wenn auch verminderte Elastizität auftrat, gibt Versuch 19 gut wieder. Wir sehen hier in der Mitte des Versuches die Modulwerte ansteigen und sehr auffallend auch die Einzelrückstände wieder geringer werden. Mit einer stärkeren Konzentration der Salzsäure auf 1/10000 normal (20) steigert sich auch die Schädigung ganz besonders in bezug auf die Zugfestigkeit. Die Sehne verändert sich auch äußerlich, verliert ihren Glanz und wird bei hochgradiger Verdickung, um das 10 fache, durchscheinend. Bei einer Lösung von 1/5000 normal ist ein Dehnungsversuch infolge der starken Veränderung der Sehne gar nicht mehr möglich. Wie das Zeitmoment bei dem Effekt der Säure eine große Rolle spielt, zeigt Versuch 22, bei dem nach 24 stündiger Einwirkung von 1/10000 Normalsalzsäure die Sehne hochgradig gequollen ist, sich bis auf 1 cm Durchmesser verdickt und so durchscheinend wird, daß sie nur mit Mühe in der Lösung noch zu sehen ist.

Die Essigsäure hatte bei einer Konzentration von 1/10000 normal und 24 stündiger Einwirkung keine Effekte, die von denen der Ringerlösung abweichen. Die Sehne zeigt ungefähr die für eine 24 stündige Lagerung gültigen Faktoren. Steigern wir aber die Konzentration auf 1/4000 normal, so wird das Bild vollkommen anders. Schon das Äußere der Sehne spiegelt die schwere Schädigung wieder, die ihre Funktion erleidet. Nach intensiver wirkt eine Konzentration von 1/2000 normal nach 24 stündiger Lagerung.

Die Wirkung der Salizylsäure ist einen Grad stärker wie die der Essigsäure. Die Schädigungen treten schon bei einer Konzentration von 1/10000 normal nach kurzer Einwirkung auf. Es fehlt die Zone der elastischen Vollkommenheit, die Modulwerte sind herabgesetzt und die bleibenden Veränderungen recht groß. Die Höhe des Gesamtrückstandes wird gleich der Höhe der Einzeldehnung. Die Konzentration von 1/1000 normal Salizylsäure bei einstündiger Einwirkung zerstört die Sehne vollständig.

Bei Übersicht der Säurewirkungen fällt also in erster Linie die sehr hohe Verdünnung auf, welche für eine Einflußnahme auf die Sehne genügt. Die Grenzverdünnung der Säuren, die noch eine Wirkung haben, sind ziemlich abgestuft nach der Stärke der Säuren überhaupt, die Salzsäure überragt deshalb an Intensität in der Wirkung alle übrigen. Diese Säurewirkung ist von Loeb (10) auch am Muskel studiert worden. Hier ergab es sich, daß für die anorganischen

Säuren die Wirkung lediglich von der Konzentration der Wasserstoffionen abhängig ist und das Maximum in der Quellung bei sehr niedrigen Konzentrationen der Mineralsäure zu beobachten ist. Lloyd (11) fand das Maximum der Quellung bei 5/1000 Normalsalzsäure. Bei den schwächeren organischen Säuren bestanden stärkere Wirkungen, als es nach dem Dissoziationsgrade der Lösung zu erwarten war. Ähnliches geben auch meine Versuche wieder. Die starke Wirkung der Essigsäure 1/4000 normal, bei der wir bei 20° nur eine Dissoziierung der H-Ionen von etwa 19% berechnen können, ist im Verhältnis zur Wirkung der Salzsäure 1/30000 normal mit ihrer vollständigen Dissoziierung auffallend.

IX. Die Sehne in alkalischer Umgebung.

Versuch 28.

Sehne 24 Stunden alt, Natronlauge 1/500 normal, 20°, Länge 16 mm, Durchmesser 0,200 mm, Anfangsspannung 0,44 kg/qmm, Zugfestigkeit 3,0 kg/qmm.

Nr.	σ	α	v_1	v_2	E
1	0,7	0,00937	0,00238	0,00238	73
2	0,95	0,01875	0,00703	0,00465	50
3	1,2	0,02356	0,00937	0,00234	50
4	1,5	0,02313	0,01410	0,00473	53
5	1,7	0,03750	0,01875	0,00465	45
6	1,9	0,04687	0,02353	0,00478	40
7	2,4	0,21510	0,23530	0,21177	10
8	3,0	gerissen.			

Versuch 29.

Sehne frisch, Natronlauge 1/10 normal (1 Stunde), 20°, Länge 22 mm, Durchmesser 0,266 mm. Sofortige glasige Quellung. Für Dehnung unbrauchbar.

Versuch 30.

Frische Sehne, 2%iges Na. bicarbon. (1 Stunde), 20°, Länge 24 mm, Durchmesser 0,283 mm, Anfangsspannung 0,2 kg/qmm, Zugfestigkeit 4,5 kg/qmm.

Nr.	σ	α	v_1	v_2	E
1	0,35	0,00158	—	—	221
2	0,48	0,00312	—	—	153
3	0,6	0,00500	—	—	120
4	0,73	0,00624	—	—	115
5	0,85	0,00750	—	—	113
6	0,99	0,00937	0,00153	0,00153	105
7	1,2	0,01082	0,00350	0,00197	110
8	1,5	0,01375	0,00480	0,00130	108

Nr.	σ	α	v_1	v_2	E
9	1,8	0,02214	0,00624	0,00144	83
10	2,1	0,03120	0,00875	0,00251	68
11	2,5	0,03750	0,01082	0,00207	68
12	2,7	0,04667	0,01528	0,00446	58
13	3,2	0,06235	0,02214	0,00686	52
14	3,7	0,08752	0,02670	0,00456	42
15	4,5	gerissen.			

Versuch 31.

Frische Sehne, 2 %iges Na. carbon. (1 Stunde), 20°, Länge 41 mm, Durchmesser 0,316 mm, Anfangsspannung 0,2 kg/qmm, Zugfestigkeit 2,2 kg/qmm.

Nr.	σ	α	v_1	v_2	E
1	0,29	0,00183	—	—	159
2	0,39	0,00266	—	—	106
3	0,5	0,00549	—	—	91
4	0,61	0,00634	0,00183	0,00183	96
5	0,72	0,00732	0,00366	0,00183	98
6	0,82	0,00916	0,00439	0,00073	89
7	0,99	0,00100	0,00549	0,00110	89
8	1,2	0,01460	0,00643	0,00085	81
9	1,55	0,02193	0,00732	0,00098	77
10	1,8	0,02562	0,00916	0,00184	61
11	2,0	0,03703	0,01265	0,00349	55
12	2,2	gerissen.			

Versuch 32.

Frische Sehne, 4 %iges Kal. carbon. (5 Minuten), 20°, Länge 38 mm, Durchmesser 0,316 mm, Anfangsspannung 0,18 kg/qmm, Zugfestigkeit 2,7 kg/qmm.

Nr.	σ	α	v_1	v_2	E
1	0,29	0,00592	0,00080	0,00080	49
2	0,39	0,00793	0,00198	0,00118	49
3	0,5	0,00988	0,00295	0,00097	50
4	0,61	0,01186	0,00592	0,00297	51
5	0,72	0,01370	0,00793	0,00201	52
6	0,82	0,01580	0,00988	0,00195	51
7	0,99	0,01768	0,01186	0,00198	56
8	1,2	0,01970	0,01370	0,00184	60
9	1,55	0,02368	0,01768	0,00398	65
10	1,8	0,03553	0,02368	0,00500	50
11	2,0	0,03953	0,03156	0,00788	50
12	2,2	0,05634	—	—	39
13	2,7	gerissen.			

Versuch 33.

16 Stunden alte Sehne, 0,5 % K_2S in 8 %iger Zuckerlösung (1 Stunde), Anfangsspannung 0,2 kg/qmm, Zugfestigkeit 2,8 kg/qmm.

Nr.	σ	α	v_1	v_2	E
1	0,31	0,00360	—	—	86
2	0,42	0,00656	0,00150	0,00150	64
3	0,55	0,00750	0,00300	0,00150	70
4	0,65	0,00900	0,00360	0,00060	72
5	0,76	0,01120	0,00450	0,00090	63
6	0,87	0,01340	0,00600	0,00150	64
7	1,0	0,01340	0,00750	0,00150	74
8	1,35	0,01640	0,00900	0,00150	82
9	1,6	0,02240	0,01200	0,00300	71
10	1,9	0,03000	0,01350	0,00150	63
11	2,1	0,03443	0,01650	0,00300	61
12	2,4	0,03900	—	—	61
13	2,8	gerissen.			

Betrachtung. 1/500 Normalnatronlauge bleibt bei 24stündiger Einwirkung unwirksam (Parallelversuch 11), während 1/10 Normalnatronlauge schon nach 1 Stunde eine starke glasige Quellung mit schneller Zerstörung der Sehne zur Folge hat. Zwischen diesen Konzentrationen liegen also die Lösungen, welche die Funktion der Sehne beeinflussen werden. Die alkalischen Salze nehmen Einfluß auf die Elastizität und Dehnbarkeit der Sehne parallel mit ihrer Alkaleszenz. Während eine 2 %ige Lösung von Na. bicarbonic. tadellose normale Werte in allen Kategorien hat (Elastizitätsbreite!), sinken bei der Lösung von 2 % Na. carbonic. die Zahlen für den Dehnungsmodul gering, aber deutlich. Die Elastizitätsbreite engt sich ein, die bleibenden Veränderungen werden etwas größer und die Zugfestigkeit leidet erheblich. Das stark alkalische Kal. carbonic. in 4 %iger Lösung bei einer bedeutend kürzeren Einwirkung übertrifft nun erheblich die Schädigung des vorhergehenden Salzes. Die elastische Vollkommenheit leidet bereits vom ersten Dehnungsversuch an. Die Dehnung selbst ist für die einzelnen Spannungen größer, der Dehnungsmodul infolgedessen kleiner. Auch der elastische Gesamtrückstand ist ungefähr doppelt so groß. Die sehr schwach alkalische 0,5 %ige Lösung von K_2S bietet in ihrer Einflußnahme auf die Sehne nichts Bemerkenswertes. Auch eine höhere Konzentration von 0,15 % in

8 %iger Zuckerlösung hatte keine abnormen Ergebnisse. Ich habe die Tabelle wegen ihrer gleichlautenden Werte nicht aufgenommen. Es ist also eine Einwirkung von Schwefelwasserstoff auf die Sehnenfunktion abzulehnen.

Eine schwächere Einwirkung verdünnter Alkalien auf die Funktion der Sehne im Vergleich zu den verdünnten Säuren ist sehr deutlich. Hierzu sind Untersuchungen von Spiro (12) heranzuziehen, der eine Quellung von Leimgallerte durch die Gegenwart verdünnter Säuren (1/500 Normalsalzsäure) beobachtet hat. Das Interessante an den Ergebnissen Spiros ist, daß auch bei ihm die Quellungswirkungen der OH-Ionen geringer war als die der H-Ionen. Vielleicht geht daraus hervor, daß die Einwirkung verdünnter Säuren und Alkalien auf die Funktion der Sehne gleichzusetzen ist mit diesem Quellungsvorgang, daß also die Wasseraufnahme der Sehne der schädigende Faktor ist im Gegensatz zur thermischen Beeinflussung, bei der es sich um eine chemische Umwandlung der Fibrillensubstanz handelt.

X. Besondere Neutralsalze.

Versuch 34.

30 Stunden alte Sehne, 1 %iges KCl (1 Stunde), 20°, Länge 30,5 mm, Durchmesser 0,406 mm, Anfangsspannung 0,13 kg/qmm, Zugfestigkeit 2,1 kg/qmm.

Nr.	σ	α	v_1	v_2	E
1	0,17	0,00246	0,0065	0,00065	69
2	0,23	0,00492	0,00150	0,00085	47
3	0,29	0,00589	0,00246	0,00096	49
4	0,36	0,00737	0,00589	0,00243	48
5	0,42	0,00852	0,00737	0,00148	49
6	0,48	0,00984	0,00984	0,00247	48
7	0,59	0,01236	0,01236	0,00242	47
8	0,74	0,01475	0,01475	0,00239	50
9	0,91	0,01968	0,01968	0,00493	46
10	1,0	0,02460	0,02460	0,00492	43
11	1,2	0,02951	0,02951	0,00481	40
12	1,4	0,03934	0,03352	0,00401	34
13	1,6	0,04754	0,03650	0,00298	32
14	1,9	0,05410	0,04426	0,00776	32
15	2,1	gerissen.			

Versuch 35.

12 Stunden alte Sehne, 3 %iges KCl (12 Stunden), 20°, Länge 38 mm, Durchmesser 0,333 mm, Anfangsspannung 0,16 kg/qmm, Zugfestigkeit 2,0 kg/qmm.

Nr.	σ	α	v_1	v_2	E
1	0,25	0,00394	—	—	63
2	0,35	0,00684	0,00150	0,00150	51
3	0,45	0,00988	0,00280	0,00130	45
4	0,55	0,01106	0,00394	0,00114	50
5	0,63	0,01368	0,00684	0,00290	46
6	0,72	0,01500	0,00988	0,00304	48
7	0,87	0,01479	0,01106	0,00118	55
8	1,1	0,01973	0,01368	0,00260	56
9	1,3	0,02764	0,01500	0,00132	57
10	1,55	0,04343	0,01973	0,00473	36
11	1,8	0,05132	0,02500	0,00527	35
12	2,0	gerissen.			

Versuch 36.

Frische Sehne, 5 %ige $CaCl_2$-Lösung (1 Stunde), 20°, Länge 18 mm, Durchmesser 0,200 mm (nach Einwirkung 0,400 mm), Anfangsspannung 0,44 kg/qmm, Zugfestigkeit 4,3 kg/qmm.

Nr.	σ	α	v_1	v_2	E
1	0,7	0,01250	0,01000	0,01000	56
2	0,95	0,01667	0,01667	0,00667	57
3	1,2	0,02500	0,02890	0,01223	48
4	1,5	0,02890	0,03720	0,00830	51
5	1,7	0,03722	0,04550	0,00830	45
6	1,9	0,04545	0,05278	0,00728	41
7	2,4	0,06222	0,06666	0,01388	38
8	3,0	0,08722	0,09167	0,02501	34
9	3,7	0,11940	0,11940	0,02773	31
10	4,3	gerissen.			

Versuch 37.

6 Stunden alte Sehne, 5 %ige $CaCl_2$-Lösung (3 Stunden), 20°, Länge 12 mm, Durchmesser 0,200 mm, Anfangsspannung 0,44 kg/qmm, Zugfestigkeit 0,95 kg/qmm.

Nr.	σ	α	v_1	v_2	E
1	0,7	0,03750	0,03132	0,03132	18
2	0,95	gerissen.			

Versuch 38.

Sehne frisch, 1 % Rhodannatrium in 8 %iger Zuckerlösung (1 Stunde), 20°, Länge 15 mm, Durchmesser 0,266 mm, Anfangsspannung 0,18 kg/qmm, Zugfestigkeit 3,7 kg/qmm.

Nr.	σ	α	v_1	v_2	E
1	0,29	0,00180	—	—	160
2	0,39	0,00270	—	—	145
3	0,5	0,00361	—	—	138
4	0,61	0,00433	—	—	140
5	0,72	0,00626	—	—	115
6	0,82	0,00795	0,00100	0,00100	103
7	0,99	0,00904	0,00270	0,00170	112
8	1,2	0,01251	0,00498	0,00128	96
9	1,55	0,01652	0,00580	0,00082	94
10	1,8	0,02530	0,00723	0,00143	71
11	2,0	0,03060	0,00904	0,00181	65
12	2,0	0,03494	0,01456	0,00552	63
13	2,6	0,04145	0,01810	0,00354	63
14	3,0	0,05060	0,02271	0,00461	60
15	3,7	gerissen.			

Versuch 39.

6 Stunden alte Sehne, 10 %iges Rhodannatrium (1 Stunde), Länge 15 mm, Durchmesser 0,316 mm (nach Einwirkung 0,6 mm), Anfangsspannung 0,18 kg/qmm, Zugfestigkeit 1,55 kg/qmm.

Nr.	σ	α	v_1	v_2	E
1	0,29	0,01500	0,01000	0,01000	19
2	0,39	0,01733	0,01500	0,00500	22
3	0,5	0,02000	0,02000	0,00500	25
4	0,61	0,02200	0,01500	0,00500	27
5	0,72	0,02500	0,02800	0,00300	28
6	0,82	0,02830	0,03000	0,00200	28
7	0,99	0,03000	0,03500	0,00500	32
8	1,2	0,04000	0,04000	0,00500	30
9	1,55	gerissen.			

Versuch 40.

Frische Sehne, 10 $^0/_0$iges Rhodankalium (1 Stunde), 20°, Länge 18 mm, Durchmesser 0,283 mm, Anfangsspannung 0,2 kg/qmm, Zugfestigkeit 2,1 kg/qmm.

Nr.	σ	α	v_1	v_2	E
1	0,35	0,02890	0,02506	0,02506	12
2	0,48	0,03333	0,05825	0,03319	14
3	0,6	0,09167	0,11891	0,06060	6
4	0,73	0,05000	0,16680	0,04789	14
5	0,86	0,03333	0,18334	0,01654	47
6	0,99	0,03333	0,19173	0,00834	55
7	1,2	0,04577	0,21000	0,01827	26
8	1,5	0,06667	0,24240	0,03240	22
9	1,8	0,12140	0,58333	0,34993	14
10	2,1	gerissen.			

Versuch 41.

3 Stunden alte Sehne, 10 $^0/_0$iges Rhodankalium (3 Stunden), 20°, Länge 20 mm, Durchmesser 0,280 mm, Anfangsspannung 0,2 kg/qmm, Zugfestigkeit 0,6 kg/qmm.

Nr.	σ	α	v_1	v_2	E
1	0,35	0,01877	0,01500	0,01500	19
2	0,48	0,05250	0,13100	0,11600	9
3	0,6	gerissen.			

Versuch 42.

24 Stunden alte Sehne, 5 $^0/_0$iges Rhodankalium (24 Stunden), 20°, Länge 20 mm, Durchmesser 0,266 mm, Sehne stark verdickt, zeigt dieselben Farb- und Glanzveränderungen wie bei Einwirkung von Rhodannatrium. Sofortiges Zerreißen beim Dehnungsversuch.

Betrachtung. Es handelt sich bei diesen Versuchen um die Frage der spezifischen Einwirkung einer Anzahl von Neutralsalzen. Kalium und Kalzium als Herz- und Muskelgifte sind bekannt. Eine Erprobung der Wirkung dieser Ionen auf die Sehne erscheint deshalb naheliegend. Für Kalium (Versuch 34 und 35) ist eine besondere Wirkung abzulehnen. 1 und 3 $^0/_0$ige Lösungen von KCl geben normale Werte beim Dehnungsprozeß, wenn das Alter der vom lebenden Körper abgetrennten Sehne berücksichtigt wird. Ganz anders aber verhält sich Calcium (Versuch 36). Die Werte des Dehnungsmoduls

sind im Verhältnis zum Vergleichsversuch 15 (Hypertonische NaCl-Lösung 5%ig, [3 Stunden]) zwar kaum herabgesetzt. Wir haben es aber bei 15 sowohl mit einer älteren Sehne, wie mit einer länger andauernden Einwirkung der Hypertonie zu tun. Die starke Schädigung durch Ca ist aber ganz besonders in dem hohen Verlust der elastischen Vollkommenheit zu erkennen. Die bleibenden Veränderungen setzen sofort mit großen Werten ein, so daß der Gesamtrückstand sehr bald ungefähr der Höhe der einzelnen Dehnung selbst entspricht. Im Verhältnis zu 15 ist der Gesamtrückstand bei einer gleichgroßen Dehnung über doppelt so groß. Es kann sich also bei dem Calciumversuch nicht um eine einfache Schädigung durch die Hypertonie allein handeln, sondern es liegen zweifellos spezifische Wirkungen der Calciumionen auf die Sehne vor. Bewiesen wird dies besonders durch Versuch 37, bei dem wir dieselben Bedingungen haben, was Hypertonie, Dauer der Einwirkung und Alter der Sehne anbelangt wie bei 15. Eine minimale Zugfestigkeit bei ganz niedrigen Werten des Dehnungsmoduls und starkem Verlust der elastischen Vollkommenheit decken die spezifische tiefgreifende Schädigung auf. Bemerkenswert ist auch die äußere Veränderung der Sehne, die in einer Verdickung des Durchmessers um das Doppelte und in einem Verlust des Glanzes besteht. Die Sehne erhält eine stumpfe graue Farbe, ohne durchsichtig zu werden.

Einwirkungen von Rhodansalzen auf den Muskel sind von v. Fürth (6) beschrieben worden. Die Rhodanverbindungen sind durch die Fähigkeit ausgezeichnet, die Spontangerinnung des Muskelplasmas in hohem Grade zu beschleunigen. Es tritt eine chemische Starre ein. Ähnlich wie beim wärmestarren Muskel büßt der Rhodanmuskel sein normales Imbibitionsvermögen im Wasser ein, derart, daß seine Quellungskurve tief unter die Abszisse absinkt. v. Fürth (6) beobachtete eine intensivere Wirkung der Kalium- als der Natriumionen und erklärt sie daraus, daß das K-Ion seinerseits noch eine besondere Giftwirkung auf den Muskel ausübt. Es ist nach diesen Einwirkungen der Rhodansalze auf den Muskel interessant, sie auch an der Sehne zu erproben.

Eine 1%ige Rhodannatriumlösung in isotonischer Zuckerlösung bei einstündiger Einwirkung und als Umgebungsflüssigkeit während des Versuches gibt im Dehnungsversuch ganz normale Werte. Bei einer Steigerung aber der Konzentration auf 10%, ähnlich wie bei $CaCl_2$, und bei einer Einwirkungsdauer von 1 Stunde verdickt sich der Durchmesser der Sehne ebenfalls um das Doppelte, der Glanz geht verloren und die Farbe wird schmutzig grau. Dabei fehlt ganz

analog, wie bei der Calciumwirkung die Durchsichtigkeit. Die Werte des Dehnungsmoduls sind hochgradig gesunken, die Dehnungseffekte von Beginn an sehr hoch. Im Verhältnis zum Parallelversuch 16 (hypertonische NaCl-Lösung, 10%ig [3 Stunden]) fällt gerade die anfänglich starke Dehnung mit großen Rückständen auf, während in der Folge sich die Werte wieder annähern. Die Zugfestigkeit ist ebenfalls herabgesetzt. Noch deutlicher aber ist die spezifische Rhodankaliumwirkung auf die Sehnenfunktion. Die morphologischen Veränderungen bei 1stündiger Lagerung in der 10%igen Lösung sind zwar gleichartig mit denen der Rhodannatriumlösung, die Dehnungseffekte und der durch sie beeinflußte Dehnungsmodul aber im Sinne der Schädigung noch ausgeprägter. Wir müssen dabei beachten, daß es sich bei Versuch 40 um eine frische Sehne handelt. Weiterhin übertreffen hier sehr bald die Gesamtrückstände die einzelnen Dehnungen derart, daß gegen Ende die Höhe der elastischen Gesamtrückstände 4mal so groß ist als der Wert α. Nach 3stündiger Einwirkung sinkt die Zugfestigkeit auf einen minimalen Wert, und der Einfluß auf die anderen Funktionen der Sehnenfunktion ist dementsprechend gesteigert. Eine 24stündige Lagerung der Sehne in eine nur 5%ige Rhodankaliumlösung zerstört die Sehne derart, daß sie für den Dehnungsversuch unbrauchbar wird.

XI. Das Fibrolysin.

Versuch 43.

6 Stunden alte Sehne, Fibrolysin (2 Stunden in konzentrierter Lösung der Merckschen Ampullen), 20°, Länge 10 mm, Durchmesser 0,233 mm, Anfangsspannung 0,33 kg/qmm, Zugfestigkeit 4,7 kg/qmm.

Nr.	σ	α	v_1	v_2	E
1	0,52	0,00750	—	—	69
2	0,7	0,01201	0,00115	0,00115	58
3	0,9	0,01500	0,00382	0,00267	60
4	1,1	0,01800	0,00750	0,00368	61
5	1,3	0,02250	0,01200	0,00450	57
6	1,46	0,02600	0,01500	0,00300	56
7	1,78	0,03000	0,02250	0,00750	59
8	2,2	0,03756	0,03000	0,00750	58
9	2,7	0,05200	0,03700	0,00700	51
10	3,6	0,07500	0,04621	0,00921	48
11	3,0	0,09000	0,07500	0,02879	44
12	4,7	gerissen.			

Betrachtung. Die pharmakologische Wirkung des Fibrolysins ist nicht geklärt. Auf der einen Seite wird seine behauptete Wirkung mehr durch indirekte Faktoren, wie die stets zu beobachtende Leukocytose oder durch die lymphagoge Eigenschaft der Substanz auf das junge pathologische Bindegewebe in der Art der Stauungstherapie erklärt. Auf der anderen Seite hat Starkenstein (14) eine deutliche, die Umwandlung von Kollagen in Leim fördernde Wirkung bei seinen Untersuchungen mit Fibrolysin gesehen und hält die Alkylgruppe innerhalb des Moleküls für den Träger dieser Eigenschaft. Starkenstein verwandte Hautpulver, das schon in Wasser bei 37° Kollagen in Leim verwandelt. Der Leim wird aus der wässerigen Lösung mit Alkohol gefällt. Es zeigte sich bei Anwesenheit von Fibrolysin eine Vermehrung der Leimbildung um über 30 %.

Für meine Dehnungsversuche erscheint daher das Fibrolysin von besonderem Interesse, da die Umwandlung von Kollagen in Leim bei steigender Temperatur eine klare und starke Einwirkung auf alle Faktoren der Sehnenfunktion gezeitigt hatte. Findet also unter der Fibrolysineinwirkung eine derartige Umwandlung in nennenswertem Grade statt, so müßte der Prozeß an der Dehnungskurve deutlich zum Ausdruck kommen.

Das Gegenteil ist der Fall. Die hohe Konzentration des Fibrolysins bei 2stündiger Einwirkung läßt die Sehnenfunktion so gut wie intakt. Versuche, die das Fibrolysin 24 Stunden einwirken ließen, änderten an diesem Ergebnis nichts. (Sie sind, da sie gar keine Abweichung der Norm gegenüber abgeben, in den Tabellen nicht aufgeführt.) Die Erklärung meines differenten Befundes mit dem Starkensteins mag damit zusammenhängen, daß die leimbildende Wirksamkeit des Fibrolysins auf das Hautpulver doch ein anderer Prozeß ist, als die Einwirkung auf die intakte Sehne. Mit diesen Verhältnissen müssen wir aber im lebenden Körper rechnen.

Mit meinem negativen Ergebnis ist natürlich nicht gesagt, daß das Fibrolysin überhaupt keine spezifischen Wirkungsmöglichkeiten auf das Bindegewebe im lebenden tierischen Körper haben kann. Wir sind über das Schicksal des Fibrolysins im Körper wenig unterrichtet, es könnte immerhin dort eine wirksame Veränderung eingehen. Vielleicht deuten nach dieser Richtung die Fernwirkungen des Fibrolysins, die immer wieder angenommen werden (Wirksamkeit bei Lungenschwumpfungen [Stöltzner 13] und bei multipler Sklerose [Fraenkel 7]).

XII. Untersuchungen nach Vorbehandlung des lebenden Tieres.

Versuch 44.

Vorbehandlung mit $CaCl_2$, 2 %ige Lösung subkutan, pro Kilo Körpergewicht 0,24 g $CaCl_2$, jeden 2. Tag achtmal hintereinander. Darauf Dehnung in Ringerlösung, 20°, Länge 16 mm, Durchmesser 0,150 mm, Anfangsspannung 0,8 kg/qmm, Zugfestigkeit 3,53 kg/qmm.

Nr.	σ	α	v_1	v_2	E
1	1,2	0,00468	—	—	256
2	1,7	0,01135	0,00237	0,00237	149
3	2,1	0,01406	0,00468	0,00231	149
4	2,6	0,02061	0,01135	0,00667	105
5	3,0	0,03750	0,02357	0,00812	80
6	3,53	gerissen.			

Versuch 45.

Vorbehandlung mit Rhodannatrium, 4 %ige, Lösung subkutan pro Kilo Körpergewicht 0,36 Rhodannatrium, jeden zweiten Tag zehnmal hintereinander. Darauf Dehnung in Ringerlösung, 20°, Länge 26 mm, Durchmesser 0,200 mm, Anfangsspannung 0,44 kg/qmm, Zugfestigkeit 3,7 kg/qmm.

Nr.	σ	α	v_1	v_2	E
1	0,7	0,00289	—	—	242
2	0,95	0,00577	—	—	164
3	1,2	0,00846	0,00112	0,00112	142
4	1,5	0,01000	0,00289	0,00167	150
5	1,7	0,01269	0,00577	0,00288	133
6	1,9	0,01731	0,00846	0,00269	110
7	2,4	0,02571	0,01156	0,00310	95
8	3,0	0,04656	0,02020	0,00864	64
9	3,7	gerissen.			

Versuch 46.

Vorbehandlung mit Fibrolysin (Lösung Merck), subkutan pro Kilo Körpergewicht 0,6 ccm, jeden 2. Tag zehnmal hintereinander. Darauf Dehnung der Sehne in Ringerlösung, 20°, Länge 20 mm, Durchmesser 0,233 mm, Anfangsspannung 0,33 kg/qmm, Zugfestigkeit 4,0 kg/qmm.

Nr.	σ	α	v_1	v_2	E
1	0,52	0,00190	—	—	273
2	0,7	0,00560	—	—	122
3	0,9	0,00750	—	—	120
4	1,1	0,00904	0,00190	0,00190	122
5	1,3	0,01135	0,00506	0,00316	125

Nr.	σ	α	v_1	v_2	E
6	1,46	0,01300	0,00750	0,00244	113
7	1,78	0,01650	0,01135	0,00385	110
8	2,2	0,02610	0,01500	0,00375	85
9	2,7	0,03350	0,02250	0,00750	81
10	3,2	0,04500	0,02610	0,00360	71
11	3,6	0,06750	0,03350	0,00740	53
12	4,0	gerissen.			

Die ausgesprochene lokale Einwirkung der Calcium- und Rhodansalze auf die Sehne und ihre Funktion gaben die Anregung dazu, an Tierversuchen auch eine eventuelle Fernwirkung dem experimentellen Nachweis zugänglich zu machen. Zu diesem Zweck habe ich mehrere Ratten über 3 Wochen hin jeden 2. Tag hohe Dosen der betreffenden Salze subkutan injiziert. Nach Ablauf dieser Vorbehandlung gewann ich die Sehne des Rattenschwanzes in derselben Weise wie in den vorhergehenden Versuchen und habe sie der Dehnung in Ringerlösung unterworfen. Mit den Einzeldosen blieb ich bei der Vorbehandlung gerade an der Grenze des Erträglichen, eine Verdoppelung hatte bei der Ausprobierung der Dosierung 3 mal den Tod zur Folge. Ich wollte durch die Größe der Gaben, die im Vergleich zu einer eventuellen therapeutischen Beeinflussung beim Menschen ungewöhnlich hoch sind, die supponierten Fernwirkungen des Calciums oder des Rhodans in möglichster Ausprägung erhalten. Die Dehnungsversuche fielen für die vorliegende Frage vollkommen negativ aus. Versuch 44 und 45 geben tadellose normale Werte. Aus dem negativen Ausfall können wir so viel schließen, daß das normal durchblutete Bindegewebe einer Fernwirkung durch die Kalzium- und Rhodansalze im Sinne einer leichteren Dehnbarkeit oder Elastizitätsverlustes in nennenswerter Weise nicht erleidet. Denselben Schluß auf das pathologisch veränderte Bindegewebe, das Narbengewebe, kann ich selbstverständlich nicht mit Sicherheit ziehen. Da ich bis zur höchsten Grenze der Dosierung gelangte, so ist es wahrscheinlich, daß der toxische Charakter der Ionen es verbietet, innerhalb des Organismus beim lebenden Tier zu einer Konzentration zu gelangen, die in ihrer Einflußnahme auf die Sehne genügt, eine ähnliche Wirkung wie bei der lokalen Applikation zu erzielen. Aus diesen Gründen kann eine wirksame Rhodan- oder Calciumbehandlung für die Narbendehnung nicht durchgeführt werden. Die Versuche mit Fibrolysin gaben ebenfalls keine Ergebnisse, die für eine Fernwirkung auf das gesunde Bindegewebe sprechen

(Versuch 46, viermal mit demselben Ergebnis wiederholt). Auch hier benutzte ich sehr hohe Dosen über eine Zeit hin, die ungefähr einer therapeutischen Fibrolysinbehandlung beim Menschen entspricht. Es ist natürlich immer noch möglich, daß indirekte Wirkungen der Substanz auf das pathologisch veränderte Bindegewebe von Einfluß sein können.

Zusammenfassung.

Eine Übersicht der Ergebnisse der physikalischen und chemischen Einwirkung auf die Funktion der Sehne findet folgende Formulierung:

1. Die vom Organismus abgelöste Sehne in Ringerlösung hat bei Dehnungsversuchen eine Elastizitätsgrenze, die ungefähr bei einer Spannung von 1 kg/qmm liegt, hohe Dehnungsmodulwerte und eine Zugfestigkeit von 3,5—5 kg/qmm.

2. Die getrocknete Sehne hat eine stark erhöhte Zugfestigkeit und eine geringere Dehnbarkeit, die sich in der Höhe der Modulwerte, besonders auch gegen Ende des Dehnungsprozesses, äußert.

3. Die thermische Schädigung der Sehne setzt schon frühzeitig ein und scheint in der Hauptsache in einer Veränderung des Kollagens in Glutin zu bestehen. In meinen Versuchen beginnt sie bereits deutlich bei 30° C und äußert sich in einer herabgesetzten Elastizität und verminderten Zugfestigkeit. Das Optimum der Temperatur der Rattenschwanzsehne liegt zwischen 20—25°. Unabhängig davon besteht aber noch eine sogenannte thermische Verkürzung der Sehne, die bei 65° beginnt.

4. Bei der Einwirkung der Zeitdauer der Lagerung der vom Organismus getrennten Sehne in Ringerlösung haben wir es anscheinend mit postmortalen Erscheinungen zu tun, ähnlich wie bei der postmortalen Säurebildung des Muskels. »Die postmortale Säurebildung im Muskel ist nur ein spezieller Fall eines für alle Gewebe gültigen Vorganges« (v. Fürth). Wir beobachteten ein kontinuierliches Anwachsen der Schädigungen der Funktionen der Sehnen parallel mit der Dauer der Aufbewahrung in der Ringerlösung. Überraschend und schlagend sind die überlegenen Werte der frischen Sehne ganz besonders auch im Hinblick auf die elastische Vollkommenheit. Wir müssen der Sehne also im Organismus Stoffwechselvorgänge zusprechen, die ihre Funktionen erhält. Die Sehne »lebt«.

5. In hypotonischen Lösungen findet eine Beeinträchtigung der Sehnenfunktion durch Wasseraufnahme statt, eine Erscheinung, die wir auch beim Muskel kennen. Wir haben also einen echten Quellungsvorgang. Die morphologischen Veränderungen bei Lagerung in destilliertem Wasser sind verschwindend gering. Nachweisbar ist nur eine

mikroskopisch eben meßbare Verdickung des Sehnenquerschnitts. Auch die Einwirkung auf die Funktion der Sehne hält sich in mäßigen Grenzen und macht sich hauptsächlich nur in der Beeinträchtigung der elastischen Vollkommenheit geltend.

6. Die Einflußnahme hypertonischer Lösungen auf die Sehnenfunktion ist deutlich. Sie steigt bei NaCl-Lösungen mit der Höhe der Konzentration.

7. Im allgemeinen können wir zu 5 und 6 sagen, daß osmotische Differenzen der Umgebungsflüssigkeit der Sehne keine allzu großen Effekte auf die Funktion der Sehne haben. Eine isotonische Lösung aber, die vollkommen entsalzend auf die Sehne einwirkt (8%ige Zuckerlösung), kommt der Fähigkeit einer Ringerlösung für die Erhaltung der Funktion der Sehne gleich.

8. Die Stärke der Einwirkung hochgradig verdünnter Säuren auf die Sehne ist überraschend. Es sind hier die Mineralsäuren mit stärkster Dissoziation der Wasserstoffionen am wirksamsten (Salzsäure). Für die Salzsäure war die Grenze der niedrigsten Konzentration, welche eine Beeinträchtigung der Sehnenfunktion ausübte, 1/30000, für die Essigsäure 1/4000, für die Salizylsäure 1/10000.

9. Die alkalische Umgebung ist für die Sehnenfunktion ebenfalls von Bedeutung. Bei der Natronlauge liegt die Schädigung der Funktion der Sehne zwischen 1/500 Normallösung und 1/10 Normallösung. Während wir bei 1/500 Normalnatronlauge auch nicht die geringste Einwirkung bemerkten, besteht eine ungewöhnlich starke schnell einsetzende Quellung bei 1/10 normal. Die schädigende Einwirkung alkalischer Salze auf die Sehne geht parallel mit dem Alkaleszenzgrad derselben.

10. Lösungen bestimmter Neutralsalze als Umgebungsflüssigkeit für die Sehne sind von Bedeutung. Geringe Konzentrationen von Kaliumchlorid haben keinen Einfluß auf die Sehne im Gegensatz zu ihrer Wirkung auf die Muskelfunktion. Anders steht es aber mit Kalziumchlorid. Wir halten bei einer 5%igen Lösung eine ausgesprochene dehnende Wirkung mit Schädigung der elastischen Vollkommenheit, die mit der Dauer der Einwirkung sich steigert. Ähnliche Erscheinungen beobachten wir bei den Rhodansalzen, von denen das Natriumrhodanat etwas schwächer, das Kaliumrhodanat stärker auf die Sehnenfunktionen einwirkt als die Calciumsalze. Auch den Rhodansalzen ist eine hochgradige Beeinträchtigung besonders der elastischen Vollkommenheit der Sehne eigen. Wir erhalten hier Werte für die bleibende Veränderung wie in keinem der anderen Versuche.

11. Das **Fibrolysin**, eine Substanz, die im tierischen Körper eine dehnende Einwirkung auf Narben- und Bindegewebsverwachsungen haben soll, zeigt im Dehnungsversuch gar keine Abweichung von den normalen Effekten.

12. Nach Vorbehandlung der Ratte mit Fibrolysin (**Merck**) in hohen Dosen ist aber auch eine Fernwirkung im Sinne der erhöhten Dehnbarkeit auf das Bindegewebe auszuschließen. Dasselbe gilt für die sonst lokal die Sehnenfunktionen schädigenden Salze von **Rhodan** und **Calcium**.

Benutzte Literatur.

1. Bernstein, J., Experimentelles und Kritisches zur Theorie der Muskelkontraktion. Pflügers Archiv 1915, Bd. 10, S. 1. — 2. Biedermann, Physiol. der Stütz- und Skelettsubstanzen. — 3. v. Ebner, Untersuchungen über die Ursachen der Anisotropie organischer Substanzen. Leipzig 1882. — 4. Engelmann, Pflügers Archiv 1873, Bd. 7, S. 177. — 5. Derselbe, Ebenda 1874, Bd. 8, S. 95. — 6. v. Fürth, Die Kolloidchemie des Muskels und ihre Beziehungen zu den Problemen der Kontraktion und der Starre. Ergebnisse der Physiologie Bd. 17, S. 363. — 7. Fraenkel, Erfahrungen über Behandlung der multiplen Sklerose mit Fibrolysin. Neurologisches Zentralbl. 1913, Bd. 1. — 8. Hermann, Pflügers Archiv 1873, Bd. 7, S. 417. — 9. Herzfeld und Klinger, Biochem. Zeitschr. 1919, Bd. 94, S. 1. — 10. Loeb, Physiol. Untersuchungen über Ionenwirkungen. Pflügers Archiv Bd. 69, S. 1 und Bd. 71, S. 457. — 11. Lloyd zitiert nach v. Fürth (6). — 12. Spiro, Hofmeisters Beiträge zur chem. Phys. u. Path. Bd. 5, S. 276. — 13. Stöltzner, Deutsche med. Wochenschr. Bd. 38, S. 270. — 14. Starkenstein, Therapeut. Monatshefte 1910, Bd. 24, S. 68. — 15. Triepel, Über die elastischen Eigenschaften des elastischen Bindegewebes und der glatten Muskulatur. Anatom. Hefte, Bd. 10, S. 1. — 16. Derselbe, Einführung in die physik. Anat., Wiesbaden 1902. — 17. Wertheim, Mémoire sur l'élasticité et la cohésion des principaux tissus du corps humain. Ann. d. Chémie et d. Physique 1847, Bd. 3, S.-T. 21, S. 385. — 18. Wüllner und Wand, zitiert nach Triepel (16). — 19. W. Wundt, zitiert nach Triepel (16).

VI.

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Heidelberg.

Über den Synergismus von Atropin und Blutserum am muskarinvergifteten Froschherz[1]).

Von

Dr. Hans Kirste.

(Mit 1 Tabelle im Text.)

Ein nach Straub isoliertes Eskulentenherz wird durch Muskarinchlorid in Verdünnung 1 : 10000 Ringer[2]) regelmäßig in 3—6 Minuten zum diastolischen Stillstand gebracht. Dieser Stillstand wird durch Atropinlösungen in Ringer aufgehoben, deren Konzentrationen für jedes einzelne Herz ausprobiert werden müssen. Die Konzentrationen, die notwendig sind, um den Muskarinstillstand aufzuheben, bewegen sich bei verschiedenen Herzen zwischen 1 : 1 Million und 1 : 100 Millionen Atropinum sulfuricum in Ringer.

Die Technik war stets die folgende: War das Herz mit 1 ccm Muskarinlösung vergiftet, so wurde von der Muskarinlösung 0,5 ccm herausgenommen und durch 0,5 ccm der entgiftenden Lösungen ersetzt. Wurde die Hälfte der Muskarinlösung durch Ringer ersetzt, so blieb der Stillstand auch nach Stunden unverändert bestehen. War zur Aufhebung des Stillstandes 0,5 ccm Atropin 1 : $^1/_2$ Million verwendet worden, so heißt das also, daß in der Gesamtmenge eine Atropinkonzentration von 1 : 1 Million

---

1) Nach der Inauguraldissertation des Verfassers. Die wesentlichen Ergebnisse bilden einen Teil eines von Prof. Gottlieb bei der Versammlung Deutscher Naturforscher und Ärzte 1920 gehaltenen Vortrags.

2) In der indessen erschienenen Arbeit von Zondek (Dieses Archiv 1920, Bd. 87, S. 342) sind an Temporarienherzen weit größere Verdünnungen (1 : 50000 Muskarin) angewandt worden und führten innerhalb weit kürzerer Zeit zu maximaler Wirkung. Dies stimmt mit unseren Erfahrungen überein, denn vergleichende Versuche an Eskulenten- und Temporarienherzen haben uns gezeigt, daß die letzteren schon durch etwa 4—5 mal geringere Muskarindosen zum Stillstand gebracht werden.

wirksam war. Durch Auswaschen mit Ringer konnten beide Giftwirkungen so vollständig wieder behoben werden, daß das Herz bei wiederholter Vergiftung auf Muskarin in der gleichen Weise reagierte und durch die gleiche Atropindosis wieder zu normaler Tätigkeit gebracht werden konnte wie zu Beginn; jedes Herz konnte also zu sieben und mehr vergleichenden Entgiftungsversuchen benutzt werden.

Ein so »austitriertes« Froschherz ermöglicht eine quantitative Atropinbestimmung, wie Fühner[1]) sie ausgearbeitet hat. Die folgenden Versuche zeigen aber, daß das nur gilt, wenn Atropin immer in dem gleichen Lösungsmittel, also Ringer, gelöst ist. Seine Wirkungsstärke wird aber stark verändert, wenn der Atropin-Ringerlösung die gleiche Menge Serum — in unsern Versuchen Kaninchen- oder Menschenserum — zugefügt wird. Die Tabelle zeigt die hochgradige Verstärkung der Atropinwirkung durch den Serumzusatz.

Tabelle.

Versuch Nr.	Muskarin-verdünnung	Wirksame Atropinkonzentration a) in Ringer	Wirksame Atropinkonzentration b) in Serum	Art des Serums	Alter des Serums	Verhältnis der wirksamen Atropinkonzentration in Ringer zu der im Serum
55	1:10000	1: 1 Mill.	1:100 Mill.	Mensch	4 Tage	100:1
37	1:10000	1:50 »	1:200 »	»	4 »	4:1
33	1:10000	1: 1 »	1:200 »	Kaninchen	17 Stunden	200:1
34	1:10000	1:10 »	1:100 »	»	17 »	10:1
32	1:10000	1:10 »	1:200 »	Mensch	6 »	20:1
30	1: 5000	1: 1 »	1:100 »	»	1 Tag	100:1
31	1: 5000	1:50 »	1:100 »	»	1 »	2:1

Aus der Tabelle geht hervor, daß die verstärkende Wirkung des Serums von Fall zu Fall wechselt und zwar unabhängig von der Tierart.

Es sei nebenbei erwähnt, daß auch bei der Instillation in den Konjunktivalsack bei Mensch und Katze die Atropinmydriasis sehr viel stärker auftritt, wenn eben wirksame Atropinmengen in Serum gegeben werden, als wenn sie in Ringer gelöst sind. Auch hier ist wie am Herzen die Verstärkung der Atropinwirkung bei den einzelnen Sera verschieden stark ausgeprägt. Auf die möglichen Deutungen dieser Pupillenversuche, ob es sich dabei um ein erleichtertes Eindringen des Atropins in Serum oder um eine »Sensibilisierung« durch Serumsubstanzen handelt, wollen wir erst nach weiterer Verfolgung dieser Beobachtung eingehen.

1) Fühner, Nachweis und Bestimmung von Giften auf biologischem Wege. Urban und Schwarzenberg 1911.

Die oft überraschend starke Erniedrigung, welche der Schwellenwert der zur Aufhebung des Muskarinstillstands erforderlichen Atropinkonzentration durch Serumzusatz erfährt, veranlaßte uns zu prüfen, ob auch Serum allein imstande ist den Muskarinstillstand aufzuheben. Es zeigte sich, daß mehr als die Hälfte aller untersuchten Sera auch schon an sich ohne Atropin die volle Wirkung besaßen. Hervorzuheben ist dabei, daß das Blut des gleichen Individuums, an verschiedenen Tagen entnommen, bald nur eine Verstärkung der Atropinwirkung machte, bald an sich schon völlig wie Atropin wirkte.

Die Aufhebung des Muskarinstillstandes durch Serum allein ist ebenso vollständig, wie durch Atropin. Die Wirksamkeit des Serums war meist so stark, daß Verdünnungen mit Ringer bis 1 : 15 ohne Atropinzusatz noch den Muskarinstillstand aufhoben. Man kann durch Vergleich der eben wirksamen Serumverdünnung mit der eben wirksamen Atropinverdünnung in Ringer ungefähr eine quantitative Schätzung der Wirkungsstärke des Serums vornehmen: wenn z. B. an einem Herzen 0,5 ccm Atropin 1 : 1 Million in Ringer = 0,0005 mg Atropinum sulfuricum oder 0,5 ccm Serum 1 : 4 in Ringer den Muskarinstillstand aufhoben und 0,5 ccm Atropin 1 : 5 Millionen = 0,0001 mg Atropinum sulfuricum oder 0,5 ccm Serum 1 : 8 nicht mehr, so läßt sich daraus berechnen, daß 0,1 ccm Serum etwa die Wirkungsstärke von 0,0003 mg Atropin hat.

Gottlieb hat auch über diese Versuche auf der diesjährigen Versammlung Deutscher Naturforscher und Ärzte berichtet. Bald darauf erschien in diesem Archiv die Arbeit von Zondek[1]), welche die gleiche Tatsache der antagonistischen Wirksamkeit von Serum gegen Muskarin mitteilt. Da sonach Serumsubstanzen an den durch Muskarin stillgestellten Froscherzen dem Atropin analog wirken — an anderen Angriffspunkten, z. B. am Säugetierdarm wirken sie nach H. Freund[2]) entgegengesetzt —, so liegt es am nächsten, die von uns beobachtete Verstärkung der Atropinwirkung durch Serum im Sinne eines Synergismus von Serumbestandteilen mit Atropin am Angriffspunkte der Muskarinwirkung zu deuten. Dementsprechend gelingt es auch, durch die Mischung einer Serumverdünnung, die ohne Atropinzusatz noch unter der Schwelle der Wirksamkeit liegt, mit einer Atropinmenge, die für sich allein gleichfalls noch nicht den Stillstand aufhebt, eine Addition der beiden unterschwelligen Dosen zu einer prompt wirksamen zu erreichen. An einem Herzen z. B., an dem die Serumverdünnung 1 : 8 nicht mehr aufhebend wirkte und

1) a. a. O.

2) H. Freund, Dieses Archiv 1920, Bd. 86, S. 266.

auch Atropin 1 : 5 Millionen vorher unwirksam war, trat prompte Aufhebung durch die gleichzeitige Anwendung beider Verdünnungen ein.

Die Serumwirksamkeit war unabhängig von der Tierart, unabhängig vom Alter des Serums innerhalb einer Zeitspanne von 20 Minuten bis 4 Tage nach der Gerinnung und war gegen 1 stündige Erwärmung auf 56° C beständig.

Dagegen wurde die atropinähnliche Wirkung völlig aufgehoben, wenn hochwirksames Serum mit Tierkohle behandelt wurde (vier Teile Serum mit ein Teil Tierkohle Merck $1^1/_2$ Stunden geschüttelt, dann $^3/_4$ Stunden zentrifugiert und ein- bis zweimal filtriert). Diese Vorbehandlung machte das Serum überraschenderweise schon für das unvergiftete Froschherz giftig: fast augenblicklich nach Austausch der Ringerlösung gegen »Kohleserum« trat eine beträchtliche Herabsetzung der Pulsamplituden ein, die aber nach 3—5 Minuten sich fast wieder zu der normalen Pulsform erhob — ein Bild, wie wir es von der Wirkung kalkarmer Nährlösungen kennen. Der Verdacht, daß in der Tat die Tierkohle den Kalk des Serums adsorbiert habe, wurde durch einen Versuch bestätigt, in dem Ringer in der gleichen Weise mit Kohle vorbehandelt wurde; der »Kohleringer« hatte die gleiche Wirkung auf das Herz wie »Kohleserum«. Kalkanalysen, die Herr Dr. Ph. Ellinger nach der Methode von de Ward[1]) auszuführen die Freundlichkeit hatte, ergaben denn auch, daß im Ringer nach Vorbehandlung mit Kohle der Kalkgehalt auf $^1/_{10}$ und im Serum auf kaum bestimmbare Spuren herunterging. Die primäre Giftigkeit des Kohleserums ließ sich dementsprechend durch Kalkzusatz völlig rückgängig machen.

Das kalkfreie Kohleserum konnte, wie oben erwähnt, den Muskarinstillstand für sich allein nicht mehr aufheben. Weiterhin ergab sich aber, daß auch für die Atropinwirkung der Kalkgehalt notwendig ist. Im kalkarmen Medium (Kohleringer oder Kohleserum) wirkte selbst das 20 fache der Atropinmenge nicht mehr, die vorher in kalkhaltigem Ringer das Herz sofort wieder zum Schlagen gebracht hatte. Aber auch Kalkzusatz zum Kohleserum stellte die frühere Wirksamkeit nicht vollkommen wieder her. Ein vor der Kohlebehandlung stark wirksames Serum war nachher trotz Kalkzusatz nicht imstande den Muskarinstillstand aufzuheben und verstärkte die Atropinwirkung nur in geringem Grade.

Daß eine Vermehrung des Kalkgehaltes in der Ringerlösung die Muskarinwirkung antagonistisch beeinflußt, haben Loewi[2]) und neuer-

1) de Ward, Biochem. Zeitschr. 1919, Bd. 97, S. 186.
2) O. Loewi, Zentralbl. f. Physiol. 1905, Bd. 19, S. 593.

dings Zondek[1]) einwandfrei erwiesen. Der hier mitgeteilte Befund, daß Kalkmangel die aufhebende Atropinwirkung verhindert, stellt sich dem zur Seite.

Somit ist der normale Kalkgehalt des Milieus eine notwendige Vorbedingung für die Aufhebung des Muskarinstillstandes. Aber auch dort, wo dieser Bedingung genügt ist, wie in der Ringerschen Lösung, wird die antagonistische Atropinwirkung gegen Muskarin in hohem Grade durch Serumzusatz gefördert. Daraus ist zu schließen, daß neben dem Calcium auch andere Serumwirkungen, wie sie H. Freund[2]) vor kurzem beschrieben hat, für dieses Phänomen in Betracht kommen. Vielleicht hängen diese Wirkungen mit den äther-alkohollöslichen Substanzen aus dem Herzen zusammen, auf die schon Clark[3]) und Loewi[4]) aufmerksam gemacht haben[5]).

---

1) Zondek, a. a. O.

2) H. Freund, Dieses Archiv 1920, Bd. 86, S. 266 und Bd. 88, S. 39.

3) Clark, Journ. of phys. 1913, Bd. 47, S. 66.

4) O. Loewi, Pflügers Archiv 1918, Bd. 170, S. 677.

5) Anmerkung bei der Korrektur: Diese Vermutung hat sich bei der Fortsetzung der Versuche als richtig erwiesen. Die »alkohol-löslichen« Substanzen fördern schon in großer Verdünnung die antagonistische Atropinwirkung gegen Muskarin und heben in genügender Konzentration auch ohne Atropin allein den Muskarinstillstand auf.

VII.

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Leipzig.

Über kolloidales Arsen.

(Mit Bemerkungen über die pharmakologischen Wirkungen des gelben Arsens.)

Von

Dr. **Fritz Külz,**
Assistent des Instituts.

(Mit 1 Kurve im Text.)

Im hiesigen Institut sind vor mehreren Jahren Versuche über die pharmakologischen Wirkungen des kolloidalen Arsens unternommen worden, die dann durch den Krieg unterbrochen wurden. Bei dem großen Interesse, das dem Arsen entgegenbracht wird und bei seiner vielseitigen therapeutischen Anwendung folgte ich einer Anregung von Herrn Geh. Rat Boehm, diese Untersuchungen fortzusetzen, zumal die Befunde Kolles über die Wirksamkeit des metallischen Antimons bei protozoischen Erkrankungen eine Prüfung des elementaren Arsens in dieser Richtung gerechtfertigt erscheinen ließen. Die Wirkungen des kolloidalen Arsens verdienen aber auch rein theoretisches Interesse hinsichtlich der Frage, ob dem elementaren Arsen als solchem pharmakologische Wirkungen zukommen, was bei seiner nahen chemischen Verwandtschaft mit dem Phosphor nicht ausgeschlossen erscheint.

Die Literatur über die pharmakologischen Wirkungen des kolloidalen Arsens ist sehr gering; nur in französischen Zeitschriften finden sich einige kurze Mitteilungen. Da sie sich lediglich mit der Dosis letalis beschäftigen, werde ich sie erst bei der Erörterung dieses Punktes referieren.

I. Chemische und physikalische Eigenschaften des Präparates.

Die nachfolgenden Untersuchungen beziehen sich sämtlich auf ein von der Firma v. Heyden mir zur Verfügung gestelltes Präparat, das von ihr nach einem patentierten Verfahren (1) aus Arsenverbindungen durch Reduktion in alkalischer Lösung in Gegenwart von Schutzkolloiden hergestellt wird. Für die gütige Überlassung des Präparates sowie für die Unterstützung durch Überweisung von Tiermaterial möchte ich der Firma auch an dieser Stelle danken.

Die von mir untersuchten Präparate trugen die Fabrikationsnummern 309, 314 und 331. Zu Vorversuchen diente ein vor längerer Zeit geliefertes Präparat ohne nähere Bezeichnung. Der Arsengehalt der einzelnen Präparate war verschieden und betrug 31—40%. Auf gleichen Arsengehalt bezogen waren ihre Wirkungen gleich. Alle Mengenangaben im folgenden beziehen sich daher nicht auf das Gesamt-Präparat, sondern auf elementares Arsen.

Die Präparate bestehen aus schwarzbraunen metallisch glänzenden Schüppchen, die in Wasser zuerst quellen und sich dann zu einer je nach Konzentration braunroten bis schwarzbraunen Flüssigkeit lösen. Die Färbekraft ist wie bei allen kolloidalen Metallen sehr groß; 0,1 %ige Lösungen sind in Schichten von 1—2 cm noch dunkelrotbraun gefärbt. Untersuchungen über die Teilchengröße habe ich nicht angestellt; es scheint sich um Teilchen sehr verschiedener Größe zu handeln, denn Ultrafilter, die für 1%ige Nachtblaulösungen dicht waren, hielten das kolloidale Arsen nicht vollkommen zurück. Im elektrischen Strom wandert das Kolloid zur Anode. Entgegengesetzt geladene Kolloide wie Eisenhydroxyd flocken es sofort vollständig aus. Im übrigen ist aber das Präparat sehr stabil. Spontane vollständige Ausflockung habe ich selbst bei monatelangem Aufbewahren nie beobachtet. Bei längerem Stehen bildete sich in einigen Präparaten ein geringer Bodensatz, der sich aber in der abgegossenen überstehenden Flüssigkeit nicht erneuerte. Es handelte sich demnach um Partikel, die von vornherein nicht in kolloidaler Lösung vorhanden waren. Durch Elektrolyte läßt sich keins der Präparate ausflocken; Kationen und Anionen sind gleich unwirksam. In elektrolytfreien Lösungen tritt durch Alkohol selbst in höchsten Konzentrationen keine Flockung ein. Die Teilchen ballen sich zwar zusammen, — denn die Lösung wird opaker —, eine Flockung erfolgt aber erst nach Elektrolytzusatz, und zwar sind H- und OH-Ionen am wirksamsten. In Gegenwart von Elektrolyten fällt auch verdünnter Alkohol vollständig aus.

Chemisch ist das Präparat, wie zu erwarten stand, ziemlich reaktionsfähig. Sich selbst überlassen oxydieren sich die Lösungen rasch,

je nach der Reaktion mit verschiedener Geschwindigkeit. Eine 0,1 %ige Lösung in n/5 NaOH entfärbte sich bei Zimmertemperatur und ruhigem Stehen vollständig innerhalb 3 Tagen; bei Schütteln in 6 Stunden. Neutrale und saure Lösungen sind erheblich beständiger. So stieg in einer anfangs neutralen bis ganz schwach sauren As_2O_3-freien 0,1 %igen Lösung von kolloidalem Arsen bei Zimmertemperatur der Gehalt an As_2O_3 in 12 Stunden auf 0,03 % As_2O_3, in 20 Stunden auf 0,05 %, in 72 Stunden auf 0,07 %. In Gegenwart von Oxydationsmitteln verläuft die Oxydation rasch und vollständig bis zur vollkommenen Entfärbung. Wasserstoffsuperoxyd (3 %) oxydiert in alkalischer Lösung augenblicklich, in saurer innerhalb weniger Minuten. Jod oxydiert in saurer wie alkalischer Lösung, in saurer zu As_2O_3, in alkalischer zu As_2O_5.

Bei der leichten Oxydierbarkeit war die Möglichkeit einer Verunreinigung des Präparates durch arsenige oder Arsen-Säure gegeben. Es wurde zur Prüfung eine etwa 25 %ige Lösung von kolloidalem Arsen mit ausgekochtem destillierten Wasser hergestellt und in einer O_2-freien CO_2-Atmosphäre gegen ausgekochtes destilliertes Wasser dialysiert. In dem angesäuerten, eingedampften, nicht gefärbten Dialysat ließ sich Arsen reichlich nachweisen. Auf die quantitativen Verhältnisse gehe ich nicht ein, da sich die einzelnen Präparate verschieden verhielten und die letzten praktisch frei von arseniger Säure waren.

Es handelte sich also, ehe man zuverlässige Tierversuche anstellen konnte, darum, die Präparate von der Verunreinigung durch Oxyde zu befreien. Einfache Dialyse war nicht brauchbar, da Entfernung und Neubildung gleichen Schritt hielten. Versuche einer Reinigung durch Ultrafiltration führten nicht zum Ziel, ebensowenig die Ausschüttelung des As_2O_3 mit Amylalkohol. Es mußte deshalb die langwierige und unbequeme Dialyse in CO_2-Atmosphäre gewählt werden. Als rein galt ein Präparat dann, wenn nach eintägigem Dialysieren bei gleichen Mengen Außen- und Innenflüssigkeit 1 Tropfen n/10 J im Außenwasser Stärke bläute[1]).

Die auf diese Weise gereinigten Präparate wurden zur Sicherheit im Dialysator unter den gleichen Bedingungen wie bei der Reinigung aufbewahrt. Außer der Langwierigkeit der Methode — meist benötigte ich 5—6 Tage — hat sie noch den Nachteil, daß

1) Die letzten Spuren reduzierender Substanz bestehen, wie Kontrollversuche mit der Sangerschen Methode zeigten, nicht aus As_2O_3. Es handelt sich wohl um Reste des Reduktionsmittels. Arsensäure ist nach Verschwinden der reduzierenden Körper nicht nachweisbar.

nur relativ verdünnte Lösungen hergestellt werden können, da stärkere als 4%ige Lösungen (des Gesamtpräparates) infolge des Quellungsdruckes des Schutzkolloids übersteigen.

Weiter galt es eine bequeme Methode ausfindig zu machen, die eine laufende Kontrolle der gereinigten Präparate erlaubte. Am meisten bewährte es sich, das Kolloid nach Elektrolytzusatz mit Alkohol auszufällen, und in einem aliquoten Teil des Filtrats As_2O_3 durch Titration mit n/10 J zu bestimmen. Da in verdünnten Lösungen die Flockung zu langsam eintritt, wurde ein Kolloid — meist Gummi arabicum — zugesetzt. In Vorversuchen wurde natürlich der Blindverbrauch der benutzten Reagenzien festgestellt, der so gering war, daß er bei kleineren Mengen nicht in Betracht kam. Die Kontraktion der Lösung durch das Vermischen mit Alkohol wurde als zu geringfügig nicht berücksichtigt. Daß nennenswerte Mengen As_2O_3 vom Gummi arabicum-Niederschlag nicht zurückgehalten werden, geht aus dem folgenden Beispiel hervor.

5 ccm 5%iges Gummi arabicum + 1 ccm n/10 As_2O_3 mit 15 ccm Alkohol ausgeflockt; filtriert. 10 ccm des Filtrates verbrauchen 0,46 ccm n/10 J. Demnach wiedergefunden $0{,}46 \times 2{,}1 = 0{,}97$ ccm. Derselbe Versuch mit 0,50 ccm n/10 As_2O_3; wiedergefunden 0,52 ccm.

Ebenso verläuft der Versuch bei Verwendung von vollständig gereinigten Kolloid-Arsenlösungen:

3 ccm kolloidales As + 3 ccm Ringerlösung + 18 ccm 96%iger Alkohol, filtriert, Niederschlag zweimal mit je 25 ccm 80%igem Alkohol ausgewaschen. Jodverbrauch 0,09 ccm n/10 J. Verbrauch von 68 ccm Alkohol im Blindversuch 0,08. Dasselbe unter Zusatz von 0,20 ccm n/10 As_2O_3: Jodverbrauch 0,28 und 0,30 ccm.

Die Reaktion übt auf das Resultat keinen Einfluß aus; wie folgendes Beispiel zeigt:

Drei Proben von je 5 ccm 0,5%igem kolloidalem Arsen, 1 ccm 20%igem Gummi arabicum, 3 ccm Wasser und 1 ccm n/10 As_2O_3. Zur ersten wurde 1 ccm 1,8%ige NaCl-Lösung zugesetzt, zur zweiten 1 ccm n/10 NaOH, zur dritten 1 ccm n/10 HCl. Dann wurde mit je 15 ccm Alkohol ausgeflockt und in 5 ccm Filtrat bei Bikarbonatreaktion der Jodverbrauch bestimmt. Es verbraucht auf das Gesamtfiltrat berechnet Probe 1 0,98 ccm, Probe 2 1,03 ccm, Probe 3 1,05 ccm n/10 J.

Die Methode ist demnach für meine Zwecke hinreichend genau. Voraussetzung ist natürlich die Abwesenheit anderer reduzierender Substanzen. Waren solche vorhanden, wurde das Filtrat verascht und As nach der Methode von E. Fischer bestimmt.

Im Anschluß hieran seien gleich die im übrigen angewandten analytischen Methoden erörtert. Arsen in reinen kolloidalen Lösungen wurde mit n/10 J bei Bikarbonatreaktion titriert, dabei wurde n/10 J im Überschuß zugesetzt und nach einigen Minuten der Überschuß mit n/10 As_2O_3 zurücktitriert. Die Oxydation verläuft dann bis As_2O_5. Die Titration kann auch in saurer Lösung vorgenommen werden, wobei die Oxydation nur bis zu As_2O_3 geht. Zur Rücktitration diente dann n/10 Thiosulfat[1]).

In Organen wurde nur der Gesamtarsengehalt ($As + As_2O_3 + As_2O_5$) bestimmt. Zu dem Zweck wurden die Organe nach Neumann (2) zerstört, da ich mit dem Verfahren von Lehmann-Rupp (3) in Vorversuchen nicht immer gute Resultate erhalten hatte. Dann wurde nach Vertreiben der Salpetersäure (Diphenylaminreaktion) As_2O_3 nach dem Destillationsverfahren von E. Fischer in der Modifikation von Lehmann-Rupp bestimmt. Zur Bestimmung kleiner As-Mengen bediente ich mich der kalorimetrischen Methode von Sanger, wie sie im Treadwellschen Lehrbuch (4) beschrieben ist, nur mit dem Unterschied, daß ich statt Watte kristallisiertes Kalziumchlorid zum Trocknen benutzte.

II. Läßt sich eine Giftwirkung des elementaren Arsens nachweisen?

Für die Wirkungen des kolloidalen Arsens auf den Tierkörper waren folgende Möglichkeiten gegeben: Es konnte als elementares As Wirkungen entfalten oder nur in oxydiertem oder hydriertem Zustand wirken, und zwar konnte in diesem Falle das Wirkungsbild infolge einer andersartigen Verteilung vor der chemischen Veränderung von dem der gewöhnlichen As_2O_3- bzw. AsH_3-Vergiftung abweichen. Weiter konnten Wirkungen, die an den kolloiden Zustand der Substanz gebunden sind, sich auf die chemischen Wirkungen aufsetzen.

Als Versuchstiere benutzte ich Frösche, denen vom Maul aus die 2—4 %igen Lösungen in den Brustlymphsack injiziert wurden. Ich verzichte auf die ausführliche Wiedergabe von Protokollen, da die Tiere außer einer zunehmenden Mattigkeit und gelegentlichem Erbrechen von blutigem Schleim kurz vor dem Tod keine bemerkenswerten Symptome zeigen. Bei der Sektion zeigt sich folgendes Bild: Der Magen-Darmkanal, besonders in seinem oberen Abschnitt, ist ge-

---

1) Die Titration muß natürlich in jedem Fall zum gleichen Wert führen. Erhält man verschiedene Werte, so ist die Lösung durch As_2O_3 verunreinigt. Ich habe diese Methode nicht zur Prüfung meiner Lösungen verwandt, da sie größere Mengen verlangt, um zuverlässige Resultate zu geben.

rötet und mit blutigen Schleimmassen erfüllt, in denen sich mikroskopisch reichlich abgestoßene Zylinderepithelien nachweisen lassen. In der Magenschleimhaut und im Duodenum finden sich reichlich Ekchymosen, ebenso im Ösophagus, wo sie in Längsreihen auf der Höhe der Schleimhautfalten angeordnet sind, mit Vorliebe in Höhe des Kehlkopfes. Eine Prädilektionsstelle für Blutungen, die insofern Bedeutung hat, als sie auch im Leben sichtbar ist, bildet weiter der Kopfdarm, sowohl der Pharynx als auch der Gaumen, dessen Disponierung sich vermutlich aus den reichlich ausgebildeten und mit Divertikeln versehenen Kapillarnetzen erklärt. Die Leber zeigt manchmal geringe Verfettung, aber nie in dem Maße wie bei Phosphorvergiftung. Wird die Sektion nicht zu lange nach Eintritt der Reaktionslosigkeit ausgeführt, so wird das Herz noch erregbar gefunden und kann herausgeschnitten noch regelmäßige Schlagfolge zeigen. Die Aorta imponiert, vollkommen blutleer, als weißer Strang. Periphere Nerven und Muskeln zeigen normale Erregbarkeit. Die spektroskopische Untersuchung des Blutes ergab niemals Befunde, die für AsH_3-Bildung sprachen.

Die Befunde bei der Sektion entsprechen also ganz denen bei der Vergiftung mit arseniger Säure, nur daß bei letzterer die Erscheinungen im Kapillargebiet weniger ausgesprochen sind, was sich aus dem schnelleren Verlauf erklärt, bei dem der Tod eintritt, ehe die Störungen im Kapillargebiet voll zur Ausbildung gelangt sind. Ein wesentlicher Unterschied zwischen beiden Körpern besteht aber in der viel geringeren Giftigkeit des kolloidalen Arsens und im viel langsameren Eintritt der Wirkung. Temporarien, die mit 0,01 g As_2O_3 pro Kilogramm vergiftet sind, bleiben meist am Leben, während 0,015 g in einem Tag tötet. Demgegenüber führen 0,2 g kolloidales Arsen nicht sicher den Tod herbei, 0,3 g in 3 Tagen. Dosen von 0,6 bis 0,7 g töten auch erst in 2—3 Tagen, und bei noch größeren Dosen tritt auch keine wesentliche Beschleunigung der Vergiftung ein.

Nach diesen Versuchen wirkt das kolloidale Arsen dadurch, daß es langsam zu As_2O_3 oxydiert wird, eine Wirkung des elementaren Arsens ist nirgends zu erkennen. Es liegt aber die Möglichkeit vor — und spätere Versuche am Kaninchen bestätigten das —, daß das kolloidale Arsen sehr schnell aus dem Kreislauf verschwindet und infolgedessen etwaige spezifische Wirkungen vom Blute aus nicht entfalten kann. Ich ging deshalb zur Untersuchung an durchströmten überlebenden Organen über und zwar benutzte ich das isolierte Froschherz, an dem sich am ehesten eine Wirkung erwarten ließ in Analogie mit der Phosphorvergiftung. Die Herzen arbeiteten an der

Straubschen Kanüle und schlugen unter diesen Bedingungen 8 bis 10 Stunden lang in Lösungen, die bis 0,4% As enthielten. Da in dieser Zeit sich geringe Mengen As_2O_3 bilden konnten, ließ sich die langsame Abnahme der Tätigkeit nicht auf eine spezifische As-Wirkung beziehen, zumal durch häufigeren Wechsel der Innenflüssigkeit es öfter gelang die Herzen noch länger am Leben zu erhalten. Auf eine Wiedergabe der Kurven verzichte ich, da sie nichts Charakteristisches bieten.

Da sich bei den Versuchen an Fröschen die Bildung von arseniger Säure nicht ausschließen ließ, suchte ich in Versuchen an anoxybiotischen Organismen eine Wirkung des elementaren Arsens nachzuweisen. Ich benutzte Spulwürmer und Hefe.

Bei der Schwierigkeit unter den jetzigen Verhältnissen Spulwürmer zum beschaffen, mußte ich mich auf einige wenige Versuche beschränken.

Bei den Versuchen befanden sich in jedem Kolben 6 Tiere. Die Lösung bestand aus 1%igem NaCl + 0,1%igem Natriumbikarbonat in ausgekochtem destillierten Wasser. Zu Anfang und nach jeder Öffnung wurden die Kolben mit O_2-freier CO_2 durchspült. Die Temperatur betrug 36—38° C. Die Analysen auf As_2O_3 wurden in der Weise ausgeführt, daß zu der entnommenen Probe — meist 50 ccm — Gummi arabicum zugesetzt und dann mit Alkohol gefällt wurde. Das Filtrat wurde abgedampft, verascht und wie üblich analysiert.

Versuch 1.

1. 500 ccm enthaltend 0,054% As kolloidal. Alle Tiere tot in 14 Stunden. Danach enthält die Lösung 0,004% As_2O_3.
2. 950 ccm + 53 ccm n/10 As_2O_3 = 0,026% As_2O_3. Alle Tiere tot in weniger als 10 Stunden.
3. 1000 ccm + 26 ccm n/10 As_2O_3 = 0,013% As_2O_3. Alle Tiere tot in 10 Stunden.
4. Kontrollen in 1000 ccm Lösung alle lebhaft.

Versuch 2.

1. 500 ccm Lösung + 0,05% As kolloidal. Alle Tiere tot in 30 Stunden. Danach Gehalt an As_2O_3 0,003%.
2. 1000 ccm enthaltend 0,001% As_2O_3. Alle Tiere tot in 30 Stunden.
3. 350 ccm Lösung mit 0,003% As_2O_3. Alle Tiere tot in 21 Stunden.
4. Kontrollen matt nach 50 Stunden.

Versuch 3.

1. 275 ccm Lösung mit 0,1% As kolloidal. Alle Tiere tot in 8 Stunden. Danach Gehalt an As_2O_3 0,0035%.

2. 350 ccm Lösung mit 0,0057 % As_2O_3. 3 Tiere tot in 8 Stunden. 3 Tiere sehr matt, am nächsten Morgen tot.

3. 350 ccm Lösung mit 0,0028 % As_2O_3. 5 Tiere tot in 10 Stunden, am nächsten Morgen alle tot.

4. Kontrollen alle lebhaft.

Versuch 4.

1. Von der Lösung 1 des Versuchs 3 50 ccm zur Analyse entnommen. In den Rest (225 ccm) die 6 kräftigsten Kontrollen. Alle Tiere tot in weniger als 12 Stunden. Schlußgehalt an As_2O_3 0,0038 %. Kontrollen zum Teil matt.

Versuch 5.

Von der Lösung 4 50 ccm zur Analyse entnommen. In den Rest (175 ccm) die 6 kräftigsten Kontrollen. Alle Tiere tot in 7 Stunden. Schlußgehalt an As_2O_3 0,005 %.

Die Kontrollen sind am nächsten Tag alle tot außer einer.

Versuch 3—5 wurde mit einer Tierlieferung gemacht, die verspätet in meine Hände kam. Dadurch erklärt sich wohl die größere Empfindlichkeit der Tiere gegen As und As_2O_3 im Vergleich mit Versuch 1 und 2. Die Resultate der Versuchsreihen stimmen aber untereinander einigermaßen überein. Aus keinem der Versuche geht eine Giftwirkung der Lösungen hervor, die sich nicht durch die Bildung arseniger Säure erklären ließe. In Versuch 3 hat zwar die kolloidale Arsenlösung eine stärkere Wirkung entfaltet als dem Gehalt an As_2O_3 nach zu erwarten gewesen wäre. Die Abweichung fällt aber noch innerhalb der ziemlich breiten Fehlergrenzen. Da die Kutikula der Würmer nur schwer durchgängig ist, hängt die Schnelligkeit der Wirkung sehr davon ab, wann und wie stark die Würmer ihren Darm mit der umgebenden Flüssigkeit füllen. Es war bei der dunkelbraun durchschimmernden kolloidalen Arsenlösung gut zu beobachten, daß die Würmer am raschesten matt wurden, die ihren Darm am frühesten gefüllt hatten.

Daß sich in keinem der Versuche die Bildung von As_2O_3 hat vermeiden lassen, findet seine Erklärung dadurch, daß man zur Öffnung der Kolben von Zeit zu Zeit gezwungen ist, um die Tiere durch Berührungsreize auf Reaktionsfähigkeit zu prüfen[1]).

Dieselbe Schwierigkeit — As_2O_3-Bildung auszuschließen —, störte auch die Versuche mit Hefe, die teils an Brauereihefe, teils an Preßhefe angestellt wurden. Der CO_2-Verlust wurde durch Wägung fest-

1) Es ist zu beachten, daß bei dem Verhältnis der Atomgewichte 3 O = 48 : 2 As = 150 eine gewisse Menge O genügt, um das Vierfache an As_2O_3 zu liefern.

gestellt. Die Gärung erfolgte in 100 ccm-Kölbchen, die einen kleinen mit Schwefelsäure gefüllten Trockenaufsatz trugen. Vor dem Versuch wurden die Kölbchen mit CO_2 durchspült. Bei Versuchen mit größeren Hefemengen (1 g pro Kölbchen) verlief die Gärung, ohne daß überhaupt eine Wirkung des kolloidalen Arsens auftrat. Bei längerer Versuchsdauer (0,1 g Hefe pro Kolben) trat eine geringe Hemmung ein. Ich lasse einen Versuch als Beispiel folgen:

Es wurden 5 Kölbchen angesetzt, von denen jedes 40 ccm einer 20%igen Traubenzuckerlösung, 5 ccm 2%ige Hefeaufschwemmung und 3,5 ccm Salzlösung (0,02% $MgSO_4$ + 0,03% KH_2PO_4) enthielt. Nach Zusatz der Giftlösungen wurden die Kölbchen mit destilliertem Wasser auf 85 ccm aufgefüllt. Nr. I diente als Kontrolle; II enthielt 0,130% As, III 0,065% As, IV 0,046% As_2O_3, V 0,0046% As_2O_3. Oder als As berechnet enthielten die Kölbchen: Nr. II As 1:1540, III As 1:760, IV As 1:2860, V As 1:28600.

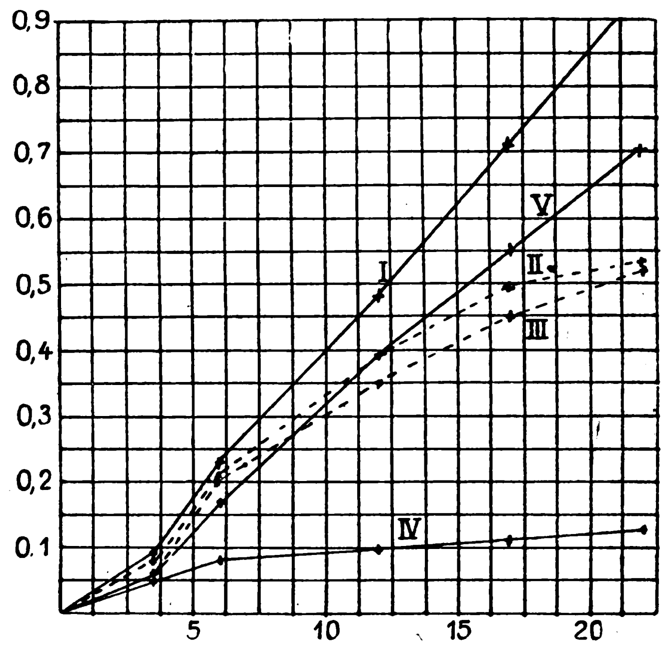
Tabelle 1.

Stunden	I	II	III	IV	V
$3^1/_2$	0,09	0,06	0,08	0,05	0,06
6	0,23	0,20	0,21	0,08	0,17
12	0,48	0,35	0,39	0,10	0,39
17	0,71	0,45	0,50	0,11	0,55
22	0,94	0,52	0,53	0,13	0,70
27	1,22	—	—	—	0,87
39	1,57	—	—	—	—
43	1,68	—	—	—	—

Am Ende des Versuchs wurden die Kölbchen II und III nach Gummizusatz mit Alkohol ausgeflockt und das veraschte Filtrat auf As_2O_3 analysiert. In beiden wurden annähernd die gleichen Mengen gefunden, in II 0,005%, in III 0,0045%.

Auch in anderen Versuchen ist es mir nicht gelungen, die Oxydation zu verhindern. Ich glaube aber, daß auch so eine Einwirkung des elementaren Arsens auf die Hefe ausgeschlossen werden kann. Am besten geht das aus der graphischen Darstellung hervor. Erstens ist zu sehen, daß die Verdoppelung der Konzentration an kolloidalem Arsen kaum einen Einfluß auf die Gärung hat; danach kann schwerlich das elementare As die Ursache der geringen Gärungshemmung sein und es liegt näher dafür die in beiden Kölbchen in etwa gleicher Konzentration vorhandene As_2O_3 verantwortlich zu machen. Weiter verlaufen die Kurven der Kolben II und III leicht

konkav zur Abszisse, während die Kurven 4 und 5 als gerade Linien verlaufen. Es geht daraus hervor, daß in den Lösungen mit kolloidalem Arsen ein schädigendes Agens erst im Laufe des Versuchs entsteht und sich vermehrt. Daß die schwachen As_2O_3-Lösungen zu einer Hemmung der Gärung führen, steht in gewissem Gegensatz zu den Angaben von Friedberger und Joachimoglu (5), die Lösungen As_2O_3 1 : 23000, entsprechend As 1 : 30000 unwirksam fanden. Der Widerspruch ist vermutlich damit zu erklären, daß Friedberger und Joachimoglu eine 10fach größere Hefemenge (0,5 g auf 40 ccm) benutzten.



Kurve.

Demnach haben die bisherigen Versuche am Frosch wie an Spulwürmern und Hefe keinen Anhalt für eine Giftwirkung des kolloidalen Arsens gegeben. Eine Wirkung tritt nur ein, wenn und soweit sich arsenige Säure gebildet hat. Es bestätigt sich also auch hier die bei kolloidalen Metallen gemachte Erfahrung, daß eine Wirkung nur eintritt nach Überführung in ionisiertem Zustand. Die Ungiftigkeit des »metallischen« Arsens findet in derselben Gruppe des periodischen Systems ihr Analogon in der Unschädlichkeit des roten Phosphors.

IIIa. Die Wirkung des gelben Arsens.

Es lag daher nahe zu prüfen, ob dem gelben Arsen, das dem gelben Phosphor entspricht, vielleicht eine Wirkung in elementarem

Zustand zukommt. In der Literatur habe ich über seine pharmakologische Wirksamkeit nur im Kobertschen Handbuch der Toxikologie die Angabe gefunden, »daß gelbes Arsen dieselben Wirkungen entfaltet wie arsenige Säure«. Meine Versuche bestätigen diese Angabe; ich lasse aber einige Protokolle folgen, da Kobert keine näheren Daten veröffentlicht hat.

Das Arbeiten mit gelbem Arsen ist dadurch erschwert, daß es sehr labil und vor allem durch Licht in wenigen Minuten in die schwarze Modifikation übergeführt wird. Alle Arbeiten müssen daher bei rotem Licht ausgeführt werden. In Lösungen ist gelbes As haltbar, sofern sie nicht übersättigt sind. In Schwefelkohlenstoff löst es sich bis zu etwa 1,5%; in Glyzerin und fetten Ölen ist es etwas löslich. Es ist leicht oxydabel und scheidet aus Silberlösungen metallisches Silber ab. Ich stellte es mir nach der Methode von Kohlschütter (6) her durch Erhitzen von metallischem Arsen im CO_2-Strom und Auffangen der Dämpfe in Schwefelkohlenstoff; nur verwandte ich zum Kühlen nicht feste Kohlensäure, sondern Eiswasser. Ich erhielt auf diese Weise etwa 1%ige Lösungen. Für den Tierversuch wurde eine Lösung in Olivenöl oder Paraffinum liquid. benutzt, die durch Zusatz einer berechneten Menge der CS_2-Lösung und Ausblasen des CS_2 aus der erwärmten Lösung mit CO_2 hergestellt wurde. Das Öl enthielt meist 0,06—0,09% As. Zur Injektion wurde es direkt oder in Gummi arabicum-Emulsion benutzt.

Versuche an Fröschen.

4 Temporarien von 30—35 g Gewicht erhalten je 6 ccm Emulsion = 6,3 mg As = 0,2 g pro Kilogramm. Injektion 1,00 Uhr. Um 4,30 Uhr einer tot, die anderen fast reaktionslos. Sektion: Magen und Darm sind bei dem ersten leicht gerötet. Herz schlägt noch bei dem zweiten; bei dem ersten noch erregbar.

2 Grasfrösche von 35 g Gewicht erhalten 2,2 mg As = 0,06 g pro Kilogramm. 1. IV. Injektion 1 Uhr. Am nächsten Morgen etwas matt. Einer 7,00 Uhr abends tot, der andere erbricht blutigen Schleim. Abends 10,00 Uhr auch tot. Sektion: Bei beiden Fröschen Darm gerötet, keine Ekchymosen, Herz noch erregbar. Leber ohne Befund.

3 Grasfrösche von 40 g Gewicht erhalten je 1,4 mg As = 0,035 g pro Kilogramm. 3 Stunden nach der Injektion drehen sie sich, auf den Rücken gelegt, nur langsam um. Nach 5 Stunden fast reaktionslos; Erbrechen und häufiges Aufsperren des Mauls. Nach 8 Stunden alle tot. Sektion: Im Gaumen Ekchymosen. Kein Öl mehr im Lymphsack. Herz schlägt noch, Leber nicht vergrößert, nicht verfettet. Darm stark gerötet, im Ösophagus zahlreiche Ekchymosen. Die Befunde sind bei allen drei Fröschen dieselben, nur in der Intensität verschieden.

Die Befunde entsprechen denen bei As_2O_3-Vergiftung, vor allem tritt bei den kleineren Dosen die Magen-Darm-Wirkung deutlich hervor. Irgendwelche Ähnlichkeit mit der P-Vergiftung ist nicht zu erkennen. Das gelbe Arsen ist erheblich giftiger als das Heydensche kolloidale Arsen und wirkt viel schneller. Wie weitere Versuche ergaben, töten auch 0,02 g pro Kilogramm in 1—2 Tagen, das gelbe Arsen kommt demnach der arsenigen Säure an Giftigkeit sehr nahe. Versuche durch Überführung der Tiere ins Helle eine Entgiftung herbeizuführen, hatten keinen Erfolg. Genauere quantitative Untersuchungen der Giftigkeit im Hellen und im Dunkeln scheiterten an der unzuverlässigen Resorbierung der Ölemulsionen, eine Schwierigkeit, die auch quantitative Untersuchungen mit Phosphor unmöglich macht. Bemerkenswert scheint, daß im Gegensatz zu Phosphor gelbes Arsen im Organismus schnell oxydiert wird; wenigstens konnte ich nur ausnahmsweise den charakteristischen knoblauchartigen Geruch des gelben Arsens bei der Sektion wahrnehmen. Auch Kaninchenversuche ergaben keine anderen Resultate. Auch hier war gelbes Arsen erheblich giftiger als das kolloidale Präparat und die Wirkungen entsprachen ganz denen von As_2O_3.

III. Unterschiede der Wirkung des kolloidalen Arsens und der arsenigen Säure.

Hatten die bisherigen Versuche eine Wirkung des kolloidalen Arsens nur nach seiner Oxydation erkennen lassen, so war damit noch nicht festgestellt, ob das Wirkungsbild in allen Einzelheiten mit dem der As_2O_3 übereinstimmt, oder ob nicht der kolloidale Zustand Abweichungen bedingt. Solche modifizierten Wirkungen konnten einmal in einer andersartigen Verteilung bedingt sein, weiter in der abweichenden Art der Zufuhr. Denn während bei intravenöser Injektion von arseniger Säure die Kurve der Konzentration mit dem Maximum beginnt und mehr oder weniger steil abfällt, ist nach kolloidem As ein Verlauf mit langsamem Anstieg, längerem Plateau und langsamem Abfall zu erwarten.

Zur Untersuchung dieser Verhältnisse benutzte ich Kaninchen. Zuerst sei aber das Vergiftungsbild und die letale Dosis bei diesen Tieren besprochen.

Kaninchen 2.

1150 g Gewicht. Am 25. VI. 1920 12,00 Uhr 39 mg As in 4 ccm in die Ohrvene = 34 mg pro Kilogramm. Das Tier bietet nach der Injektion nichts Besonderes, frißt aber an diesem und dem folgenden Tag

schlecht. Am 26. VI. wird spärlich dünner Kot entleert. Am 27. VI. Kot normal, frißt schlecht. Am 29. VI. munter. Am 1. VII. Gewicht 1100 g. Am 19. VII. Gewicht 1250 g.

Kaninchen 34.

1700 g Gewicht. Am 13. XII. 1919 53 mg As in 8 ccm in die Ohrvene = 31 mg pro Kilogramm. Nach der Injektion 2 Stunden matt, danach wieder munter. Am 14. XII. Entleerung von leicht breiigem Kot. Frißt kaum. Am 15. XII. Kot breiig, frißt nicht, matt. Am 16. XII. sehr matt, liegt viel, wenig dünner Kot entleert. Am 17. XII. wie gestern. Abends 10,30 Uhr unter Schreien und wenigen Konvulsionen Tod. Sektion: In der Bauchhöhle Flüssigkeit etwas vermehrt, Dünndarm gerötet und mit viel schleimiger Flüssigkeit gefüllt. Stellenweise zirkumskripte stärker gerötete Herde. Lymphdrüsen und Peyersche Plaques vergrößert und gerötet. Leber leicht gelblichgrau verfärbt. Nieren: Mark und Rinde nicht unterscheidbar. Im übrigen Organe ohne Befund. Im Harn Spuren Eiweiß nachweisbar.

Kaninchen 36.

1700 g Gewicht. Am 15. XII. 1919 6,30 Uhr 109 mg As in 14 ccm intravenös = 64 mg pro Kilogramm. Das Tier legt sich nach der Injektion nieder. Atmung etwas beschleunigt. Nach 3 Stunden wieder munter, frißt. Am 16. XII. dünner Kot, frißt schlecht. Am 17. XII. frißt nicht, matt. Am 18. XII. 11,00 Uhr morgens unter Schreien Tod. Sektion zeigt dasselbe Bild wie beim vorhergehenden Tier, nur besteht eine hochgradige Lipämie.

Weitere Protokolle teile ich nicht mit, weil sich nur immer dasselbe wiederholen würde. Kleine Dosen führen zu vorübergehendem Durchfall und Freßunlust, größere zum Tod nach zunehmender Mattigkeit. Die Dosis letalis liegt zwischen 30 und 35 mg pro Kilogramm. Sie genauer zu bestimmen gelang mir nicht. Das scheint mir nicht, oder nicht nur auf verschiedener Empfindlichkeit der Versuchstiere zu beruhen. Wie spätere Versuche ergaben, wird das kolloidale Arsen sehr schnell in verschiedenen Organen ausgeflockt; die Größe der Flocken scheint zu variieren und damit auch die Geschwindigkeit der As_2O_3-Bildung. Mit einer Dosis letalis von 30—35 mg ist kolloidales As erheblich ungiftiger als arsenige Säure. Für diese gibt Brouardel (zitiert nach Wilberg 7) die Dosis letalis zu 7 mg an entsprechend 5,3 mg As und Kochmann (zitiert nach Wilberg) findet in guter Übereinstimmung 6,1—7,1 mg As_2O_3 (4,56—5,3 mg As). Kolloidales Arsen hat etwa dieselbe Giftigkeit wie Salvarsan (salzsaures Dioxydiamidoarsenobenzol), für das Kochmann die tötliche Dosis entsprechend 34 mg As fand.

Mit den Angaben der Literatur stehen meine Befunde zum Teil in Widerspruch. Lecoq (8), der durch elektrische Zerstäubung wie

durch Elektroreduktion kolloidale Arsenlösungen erhalten hat, gibt für ein As_2O_3-freies Präparat (es wird nicht angegeben, auf welche der beiden Arten es hergestellt war) die tötliche intravenöse Dosis für 1 kg Kaninchen zu 8,6 mg an, für Meerschweinchen (subkutan) zu 14,5 mg. Eine ähnliche Toxizität findet auch Launoy (9) für ein nicht näher definiertes kolloidales As-Präparat, nämlich 8,3 mg pro Kilogramm Meerschweinchen (intraperitoneal). Demgegenüber finden sich aber auch Angaben über eine geringere Giftigkeit von kolloidalem Arsen. So empfiehlt Soref (10) in einer Arbeit, die mir nur im Referat zugänglich war, kolloidales Arsen wegen seiner geringen Giftigkeit zur therapeutischen Anwendung und er erklärt die abweichenden Angaben Launoys mit der anderen Darstellungsweise und dem andersartigen Tiermaterial.

Danach können meine Angaben nur für das Heydensche Präparat gelten. Schwankungen der Toxizität für dieses Präparat selbst habe ich bei den von mir untersuchten Fabrikationsnummern nicht feststellen können.

Die relative Ungiftigkeit dieses Präparates geht auch aus dem Vergleich mit dem kolloidalen Arsentrisulfid hervor, das Foà und Aggazzotti untersucht haben (11)[1]. Die letale Dosis für dieses Präparat, das noch As_2O_3 enthielt, lag für Hunde pro Kilogramm bei etwa 7 mg As_2S_3, dem noch 0,25 mg As_2O_3 beigemengt war. Der Tod erfolgte unter dem Bild der As_2O_3-Vergiftung. Für die Toxizität ist auch hier die Geschwindigkeit der Umwandlung in As_2O_3 maßgebend, die für dieses Präparat sehr groß ist, da, wie Foà und Aggazzotti wahrscheinlich machten, ein Gleichgewicht $As_2S_3 + H_2O \rightleftarrows As_2O_3 + H_2S$ besteht, das auch die vollkommene Reinigung von As_2O_3 verhindert.

Das Bild der Vergiftung mit kolloidalem As entspricht im ganzen beim Kaninchen ebenso wie beim Frosch dem der arsenigen Säure. Es wird beherrscht von den Erscheinungen am Magen-Darmkanal. Nicht tötliche Vergiftungen führen zu Durchfall, Mattigkeit und Freßunlust. Bei tötlicher Vergiftung tritt der Tod nach 3 bis 4 Tagen ein. Auch mehrfach höhere Dosen führen nicht zu akuter Vergiftung, sondern töten erst nach 2—3 Tagen. Es gelang mir daher auch beim Kaninchen nicht die paralytische Form der As_2O_3-Vergiftung hervorzurufen. Die Befunde bei der Sektion sind zur Genüge aus den mitgeteilten Protokollen ersichtlich. Zu erwähnen ist noch, daß die Rötung der Marksubstanz der Niere nicht konstant gefunden wird.

1) Das kolloidale As_2S_3 mit Amikronen, das Foà und Aggazzotti untersuchten, muß hier außer acht bleiben, da es ebenso wie amikronische Silberlösungen den Tod unter ganz abweichenden Erscheinungen (Lungenödem) herbeiführte.

Von Interesse ist das Verhalten bei subkutaner Injektion. Das Arsen wird am Ort der Einspritzung ausgeflockt und bleibt dort längere Zeit als brauner Fleck liegen. Da die Oxydation an Ort und Stelle vor sich geht, könnte man Schädigungen wie bei der Einwirkung von arseniger Säure erwarten. Außer leichten Infiltraten während der ersten Tage habe ich derartiges nie beobachtet. Selbst auf der Serosa des Peritoneums verursachte ausgeflocktes kolloidales Arsen keine makroskopisch erkennbaren Schädigungen.

Die Ausscheidung erfolgt nach intravenöser Injektion in der Hauptsache durch den Harn. Im Kot konnte ich nur Spuren nachweisen. Im Harn ist lange Zeit Arsen mit der Marshschen Probe nachweisbar. In einem Fall verschwand die As-Reaktion nach der Injektion von 0,03 g As nach 3 Monaten, in einem anderen nach 0,02 g nach 2½ Monaten.

Nach der bisherigen Schilderung stimmt die Wirkung des kolloidalen Arsens im ganzen mit der der arsenigen Säure überein. In Einzelheiten verhalten sich aber die beiden Körper im Organismus verschieden. Das zeigte sich zuerst beim Studium der Verteilung.

Die Organe der Versuchstiere wurden nach der eingangs erwähnten Methode behandelt. Auf eine getrennte Bestimmung von As und seiner Oxyde verzichtete ich. Das Arsen wurde den Tieren intravenös gegeben.

Kaninchen 1.

1600 g Gewicht, 35,5 mg As = 22 mg pro Kilogramm, am 4. Tage getötet.

	Gewicht in g	As_2O_3 in mg	As_2O_3 pro g in mg
Leber . .	50	24,3	0,486
Milz . . .	—	—	—
Niere . . .	8	0,495	0,062
Muskulatur	14	0,5	0,035
Gehirn . .	7,5	Spuren	—

Kaninchen 2.

2400 g Gewicht, 48 mg As = 20 mg pro Kilogramm, am 5. Tage getötet.

	Gewicht in g	As_2O_3 in mg	As_2O_3 pro g in mg
Leber	85	22,0	0,26
Milz	1,16	0,98	0,85
Knochenmark	1,12	1,29	1,15
Muskulatur .	55	1,1	0,02

Kaninchen 3.

1700 g Gewicht, 52 mg As = 31 mg pro Kilogramm, am 4. Tage getötet.

	Gewicht in g	As_2O_3 in mg	As_2O_3 pro g in mg
Leber . . .	40	31,7	0,77
Milz . . .	0,7	1,8	2,6
Niere . . .	4	0,16	0,04
Muskulatur	8	0,145	0,018
Gehirn . .	8	Spuren	—

Kaninchen 4.

2800 g Gewicht, 100,8 mg As = 0,036 mg pro Kilogramm, nach 10 Tagen interkurrent gestorben.

	Gewicht in g	As_2O_3 in mg	As_2O_3 pro g in mg
Leber	90	37,5	0,417
Milz .	1,5	2,6	1,75
Niere	14	0,7	0,05

Die folgende Tabelle enthält den relativen Gehalt der einzelnen Organe auf den Gehalt der Leber = 1 bezogen.

	Leber	Niere	Milz	Knochenmark	Muskulatur	Gehirn
Kaninchen 1	1	0,13	—	—	0,072	0
» 2	1	—	3,3	4,4	0,077	—
» 3	1	0,052	3,4	—	0,024	0
» 4	1	0,12	4,2	—	—	—

Demnach enthält absolut die Leber die größten Mengen As gespeichert; prozentual ist aber der Gehalt von Milz und Knochenmark viel höher.

Eine ähnliche Verteilung findet J. Voigt (12) für kolloidales Silber. Ich entnehme seiner Tabelle die Werte für Leber, Milz, Niere und Knochenmark zum Vergleich.

Kaninchen 1, 2650 g Gewicht, hatte 132 mg Ag (50 mg pro Kilogramm) intravenös bekommen, in einer Dosis.

Kaninchen 2, 2580 g Gewicht, hatte 528 mg Ag (249 mg pro Kilogramm) in einer Dosis.

Kaninchen 3, 2870 g Gewicht, hatte 264 mg (90 mg pro Kilogramm) in 3 Dosen und drei aufeinanderfolgenden Tagen.

Das gefundene Ag ist in Prozenten der Trockensubstanz angegeben.

	Leber	Niere	Milz	Knochen-mark	Gehirn
Kaninchen 1	0,19	0	0,46	0,19	0
» 2	2,5	0,75	0,3	0,14	0
» 3	0,49	0,071	1,36	0,25	—

Verhältniszahlen Leber = 1.

	Niere	Milz	Knochen-mark	Gehirn
Kaninchen 1	0	2,4	1	0
» 2	0,038	0,3	0,018	0
» 3	0,145	2,8	0,5	—

Die Werte für das Kaninchen 2 dürfen ohne Bedenken ausgeschaltet werden, da sich bei diesem Tier in Lunge und Leber, und wahrscheinlich auch in der Niere, Embolien von ausgeflocktem Ag gefunden hatten (vgl. Voigt, a. a. O., S. 488). Die anderen beiden Tiere weisen annähernd dieselbe Verteilung wie meine mit kolloidalem As behandelten Tiere auf. Auffallend ist, daß in meinen Versuchen das Knochenmark bedeutend mehr des Kolloids enthält. Es ist möglich, daß es sich in den Voigtschen Versuchen um Fettmark gehandelt hat, während ich rotbraunes Mark des Oberschenkels analysierte. Da sich bei Voigt keine Angaben über die anatomische Beschaffenheit des Marks finden, läßt sich diese Vermutung nicht sichern.

Ganz anders verhält sich die arsenige Säure im Tierkörper, deren Verteilung Denigès (13) sehr genau festgestellt hat.

Denigès vergiftete zwei Kaninchen (1, 2735 g und 2, 2365 g Gewicht) mit Natriumarsenit, beginnend mit 5 mg As_2O_3 und steigend um 2,5 mg täglich. Sie starben beide am 9. Tage, nachdem sie im ganzen je 135 mg As_2O_3 erhalten hatten. Die Tabelle gibt As_2O_3 in Milligramm für 1000 g Organ.

	Leber	Milz	Niere	Muskulatur	Gehirn
Kaninchen 1	0,079[1]	0,006	0,0105	0,0022	0,0011
» 2	0,073[1]	0,005	0,0115	0,002	0,001

1) Die Werte für rechten und linken Leberlappen, die Denigès getrennt angibt, habe ich zusammengezogen.

Verhältniszahlen nach Denigès umgerechnet auf Leber = 1.

	Leber	Milz	Niere	Muskulatur	Gehirn
Kaninchen 1	1	0,076	0,13	0,028	0,014
» 2	1	0,069	0,16	0,0275	0,0137

Es ist ersichtlich, daß die Verteilung des kolloidalen Arsens — und vermutlich gilt dasselbe für alle kolloidalen Körper — ganz anderen Gesetzen folgt, als die der arsenigen Säure; trotzdem ist aber die Wirkung auf den Gesamtorganismus dieselbe an der tödlichen Vergiftung gemessen.

Bemerkenswert war, daß ich im Blut nur immer Spuren von As finden konnte. Ich untersuchte deshalb besonders das Verschwinden des kolloidalen As aus der Blutbahn.

Kaninchen, 2000 g Gewicht, erhält 40 mg As in 5 ccm in die Ohrvene. Nach 15 Minuten werden 5 ccm Blut aus der Vene des anderen Ohrs entnommen, verascht, nach Reduktion mit SO_2 auf 100 ccm aufgefüllt und nach Sanger analysiert. Mit dieser Methode konnte ich noch 0,005 mg As_2O_3 sicher abschätzen, 0,002 mg gaben eine eben noch sichtbare Färbung. In 10 ccm der Lösung waren 0,05 mg As_2O_3 nachweisbar; demnach enthielt 1 ccm Blut etwa 0,1 mg As_2O_3 = 0,075 mg As. Im Gesamtblut waren dann, wenn ich es zu $^1/_{13}$ des Körpergewichts = 150 ccm annehme, noch etwa 11,2 mg As enthalten = 26% des injizierten As. In 15 Minuten sind demnach rund 75% aus dem Blut verschwunden.

Ähnlich verlief ein zweiter Versuch, bei dem nach längeren Pausen die Proben entnommen wurden.

Kaninchen, 3200 g Gewicht erhält 64 mg As in 6,7 ccm intravenös (20 mg pro Kilogramm). Nach $1^1/_2$ Stunden werden 4,50 ccm, nach 3 Stunden 4,75 ccm, nach $5^1/_2$ Stunden 4,5 ccm Blut entnommen und wie oben behandelt. In 1 ccm der Probe 1 auf Blut bezogen, war kein As nachweisbar; ebenso in 1,2 ccm der 2. Probe. 0,9 ccm der 3. Probe gaben aber eine Reaktion entsprechend etwa 0,005 mg As_2O_3 = 0,0037 mg As. Im Gesamtblut (etwa 250 ccm) kreisten demnach 1,4 mg As_2O_3 oder 1,03 mg As.

Nach $1^1/_2$ Stunden ist demnach das kolloidale As so gut wie vollständig aus dem Kreislauf verschwunden. Das nach $5^1/_2$ Stunden wieder Spuren nachweisbar sind, kann zwei Gründe haben. Einmal erscheinen zu dieser Zeit etwa zahlreiche mit As-Partikelchen beladene Leukocyten im Blut, dann hat inzwischen auch die Oxydation eingesetzt, so daß ein Teil des nachgewiesenen As wohl auch als As_2O_3 bzw. As_2O_5 im Blut vorhanden ist[1]).

1) Das schnelle Verschwinden des kolloidalen As aus der Blutbahn ist, wenn es sich auch für andere Kolloide bestätigen sollte, woran kaum zu zweifeln

In der Verteilung des kolloidalen Arsens haben wir eine Wirkung des besonderen physikalischen Zustandes kennen gelernt. Eine Eigenschaft, die das kolloidale Arsen mit allen anderen bisher darauf untersuchten Kolloiden teilt, ist auch das Vermögen, Temperatursteigerungen hervorzurufen. Schon Dosen von 3—4 mg pro Kilogramm steigern die Temperatur. Eine Besonderheit des kolloidalen As ist, daß sehr große Dosen einen Temperatursturz bewirken, ohne daß sich die Tiere im Kollaps befinden. Dieses Verhalten ist verständlich aus der allmählichen As_2O_3-Bildung, die in kleinen Mengen (0,1—0,3 mg pro Kilogramm) zwar die Temperatur steigert, in größeren zu einem Abfall führt (14).

Eine Kombination der Wirkung des kolloidalen Zustandes und der arsenigen Säure zeigte sich auch bei der Untersuchung der Einwirkung auf das Blut, die ich mit Rücksicht auf die praktische Bedeutung genauer durchführte. Es sei zuerst das Verhalten der roten und weißen Blutkörperchen und des Hämoglobins beim normalen Tier besprochen.

Das Blut wurde aus dem mit Äther hyperämisierten Ohr entnommen und nach Mischung in einer Pappenheimschen Pipette zur Zählung der Erythrocyten in 200facher Verdünnung mit Hayemscher Lösung in einer Bürkerschen Zählkammer ausgezählt. Stets Doppelzählungen mit verschiedenen Pipettenfüllungen.

Zählung der Leukocyten: 10fache Verdünnung mit Essigsäure-Gentianaviolett. Differentialzählung in Objektträgerausstrichen, da nach As-Wirkung die Leukocyten für Deckglasausstriche zu empfindlich sind (15). Färbung nach May-Grünwald oder Giemsa-May-Grünwald.

Hämoglobinbestimmung nach Sahli, meist mit je 40 ccm Blut (2 Pipettenfüllungen).

Die Tabellen zeigen, daß kleine Mengen kolloidales As auf die Zahl der Erythrocyten ohne Einfluß sind. Die unregelmäßigen Schwankungen liegen innerhalb der Fehlergrenzen. Größere Mengen 16 mg pro Kilogramm führen zu einer vorübergehenden Vermehrung

---

ist, insofern von praktischer Wichtigkeit, als man neuerdings versucht hat in der Röntgentherapie die Sekundärstrahlung kolloidaler, in die Blutbahn eingespritzter Metalle zur Verstärkung der Wirkung zu benutzen. F. Gudzent (Deutsche med. Wochenschr. 46, Nr. 27) hat bereits darauf aufmerksam gemacht, daß die Menge des Sekundärstrahlers zu gering ist, selbst wenn man an die Dosis letalis herangeht. Das schnelle Verschwinden aus dem strömenden Blut läßt die Aussichten noch schlechter erscheinen. Daß das Abfangen der kolloidalen Metalle sofort einsetzt, geht auch aus dem Versuch Cohns (Zentralbl. f. Bakt. Bd. 32, S. 748) hervor, der 3 Minuten nach der Injektion von Kollargol die Sternzellen der Leber vollgestopft mit schwarzen Körnchen fand. Die Sekundärstrahlung könnte demnach nur in den Depotorganen Milz, Knochenmark, Leber zur Wirkung gelangen.

Kaninchen 46, 1750 g Gewicht. 27,5 mg As in 5 ccm intravenös (16 mg pro Kilogramm).

Zeit	Rote Blutkörperchen	Weiße Blutkörperchen	Pseudo-eosinophile	Kleine Lymphocyten	Große Lymphocyten	Mononukleäre	Eosinophile	Mastzellen	Kernhaltige rote Blutkörperchen	Myelocyten	Hämoglobin in %
26. V. 10h 15′	4 250	7280	2340	3800	870	75	40	220	—	—	65
12h 50′	Injektion										
3h 00′	4 470	2500	150	1680	600	12	20	50	—	—	65
6h 30′	4 856	5580	2800 (470 Pyk.)	2350	400	20	20	40	40	—	65
10h 15′	4 352	10100	4700 (2400 Pyk.)	4950	320	—	—	50	50	—	65
Morgens etwas weicher Kot im Käfig. Tier ist munter, frißt.											
27. V. 10h 00′	5 040	16000	8500 (600 Pyk.)	6600	960	60	—	—	160	—	70
4h 00′	4 980	14200	7400 (380 Pyk.)	5700	300	60	40	60	700	—	70
9h 00′	4 420	13100	3150 (170 Pyk.)	8400	1050	20	20	40	400	170	68
Morgens im Käfig breiiger Kot. Tier munter, frißt.											
28. V. 4h 00′	4 250	5050	500	4400	300	—	—	40	800	80	65
29. V. 11h 00′	3 984	7700	930	6160	390	—	—	30	300	—	60
31. V. 5h 20′	3 376	9800	500	8600	300	40	40	50	200	—	60
5. VI. 12h 00′	4 200	9900	3550	5150	690	200	—	200	—	—	60

Kaninchen 47, 2000 g Gewicht. 28 mg As in 2,1 ccm intravenös (14 mg pro Kilogramm).

Zeit	Weiße Blutkörperchen	Pseudoeosinophile	Kleine Lymphocyten	Große Lymphocyten	Mononukleäre	Eosinophile	Mastzellen	Kernhaltige rote Blutkörperchen	Hämoglobin in %
14. VII. 9h 00′	8900	1300	6700	730	60	50	140	—	70
9h 05′	Injektion								
11h 45′	2400	135	2100	170	—	—	20	—	70
4h 30′	5500	1700 (1360 Pyk.)	3400	340	30	55	55	—	75
9h 15′	9000	1600	7000	350	20	45	45	50	70
15. VII. 12h 30′	11400	2300 (1100 Pyk.)	8700	340	34	45	—	—	68
7h 45′	16100	2100 (1300 Pyk.)	8400	480	—	60	—	—	65
16. VII. 12h 00′	11000	2000 (100 Pyk.)	8000	800	45	—	—	—	70
6h 15′	9700	1600 (50 Pyk.)	7300	700	45	20	30	—	70
17. VII. 5h 15′	8000	1000 (80 Pyk.)	6400	500	60	30	50	—	65
18. VII. 6h 00′	7300	800 (50 Pyk.)	6000	400	50	20	30	—	68
20. VII. 8h 30′	6000	800 (100 Pyk.)	4560	500	120	20	—	—	68
24. VII. 3h 00′	8000	1200	6000	600	80	50	80	—	68

Kaninchen 53, 1050 g Gewicht (3,6 mg pro Kilogramm).

Zeit	Rote Blutkörperchen	Weiße Blutkörperchen	Hämoglobin in %
29. VI. $9^h 30'$	6 840	9200	70
$11^h 00'$	Injektion		
$12^h 30'$	6 936	10400	70
$4^h 00'$	6 980	9600	67
$6^h 00'$	6 870	10000	67
$10^h 00'$	6 850	10200	70
30. VI. $9^h 00'$	6 800	8600	70
$12^h 00'$	6 820	9000	65
$4^h 00'$	6 800	9500	70
1. VII. $12^h 00'$	6 860	7400	70

Kaninchen 54, 900 g Gewicht (3,8 mg pro Kilogramm).

Zeit	Rote Blutkörperchen	Weiße Blutkörperchen	Pseudo-eosinophile	Kleine Lymphocyten	Große Lymphocyten	Mononukleäre	Eosinophile	Mastzellen	Hämoglobin in %
2. VII. $4^h 30'$	4 900	11600	3250	7100	1100	60	60	30	65
$4^h 35'$	Injektion								
$5^h 05'$	4 750	11000	2600	7700	550	55	55	55	65
$5^h 40'$	4 840	13000	2500	11000	670	—	60	60	65
$8^h 00'$	4 880	8400	2600	5500	420	—	—	—	63
3. VII. $12^h 00'$	4 940	19200	4600	14000	850	190	—	90	65
$5^h 00'$	5 020	10800	2300	7700	540	160	—	50	63
4. VII. $12^h 00'$	4 850	11400	2800	7900	500	200	—	50	60

im Verlauf des zweiten Tages, die sich am dritten Tage wieder ausgleicht. Das Hämoglobin zeigt gleichsinniges Verhalten. Eine derartige, aber dem schnelleren Verlauf der As_2O_3-Vergiftung entsprechend noch kürzer dauernde Vermehrung haben Joh. Hofmann (16) bei akuten und Bettmann (15) bei subakuten As_2O_3-Vergiftung gefunden. Während Hofmann eine Eindickung des Blutes infolge der Durchfälle annimmt, hält Bettmann eine Ausschwemmung aus dem Knochenmark von fertig gebildeten roten Blutkörperchen für die Ursache der Erythrocytenvermehrung. Derartiges ist in der Tat beobachtet. So konnte Bürker, Ehrle und Kircher (17) bei Anlegung eines künstlichen Pneumothorax bei Kaninchen innerhalb weniger Stunden eine Zunahme der Erythrocyten nachweisen, bei der durch refraktometrische Kontrolle eine Bluteindickung ausgeschlossen war. Das schnelle Auftreten spricht also nicht gegen die Annahme einer Ausschwemmung, eher das rasche Verschwinden. Bettmann konnte täglich durch Injektion von As_2O_3 erhebliche vorübergehende Vermehrung der Erythrocyten hervorrufen. Bei seinem Kaninchen 1 z. B. beträgt die vorübergehende Zunahme 40—50% 2 Stunden nach der Injektion. Da trotzdem die Gesamtzahl der roten Blutkörperchen von Tag zu Tag sank, hätte ihr Untergang sehr großen Umfang annehmen müssen, denn über einen Wiedereintritt von einmal ausgeschwemmten Erythrocyten in Depots liegen keine Beobachtungen vor. Es läßt sich aus den Daten Bettmanns berechnen, daß bei seinem Kaninchen 1 innerhalb von 8 Tagen (7.—15. XII.) etwa 6 Millionen Erythrocyten pro Kubikzentimeter hätten zugrunde gehen müssen. Einem derartig hochgradigen Zerfall entsprechen aber nicht die sonstigen Befunde, denn wohl finden sich polychromatische Erythrocyten, aber nur vereinzelt Normoblasten. Für eine Bluteindickung spricht in meinem Versuch besonders die Gleichzeitigkeit der Durchfälle und der Erythrocytenvermehrung.

Während das kolloidale As ebenso wie arsenige Säure zu einer vorübergehenden Bluteindickung führt, fehlt ihm, wenigstens in den von mir angewandten halben Letaldosen, deren anämisierende Wirkung. Das geht aus einem Vergleich mit Bettmanns Versuchen hervor. Bettmanns Kaninchen 5 erhielt z. B. 14 Tage lang täglich 2 mg As_2O_3 intravenös, wobei sich die Zahl der Erythrocyten von 5,161 auf 3,780 Millionen verminderte, d. h. um 28% nach 28 mg As_2O_3 im ganzen. Mein Kaninchen 46 hat dagegen 27,5 mg As entsprechend 36,2 mg As_2O_3 erhalten, also eine größere[1]) Dosis als Bett-

1) Ein genauer Vergleich ist leider unmöglich, da Bettmann die Gewichte seiner Kaninchen nicht angegeben hat. Vermutlich war Bettmanns Kaninchen

manns Kaninchen, ohne daß eine Verminderung der Erythrocyten eingetreten wäre. Es fragt sich, wie das zu erklären ist; da doch sicher alles kolloidale As oxydiert wird, sollte man dieselbe Wirkung erwarten. Einmal könnte die Oxydation zu langsam verlaufen. Im vorliegenden Fall bedingt das wohl kaum die Verschiedenartigkeit der Wirkung, denn die injizierte Menge des kolloidalen As entsprach der halben Letaldosis. Es war also sicher während der ersten Tage eine dementsprechende Menge As_2O_3 vorhanden ohne Verminderung der Erythrocyten, während in Bettmanns Versuch weniger als $^1/_3$ der Letaldosis von As_2O_3 (6—7 mg = Letaldosis für 1 kg) vom ersten Tag ab eine Abnahme hervorrief. Es kann daher kaum die absolute Menge der im Körper vorhandenen As_2O_3 für die Blutwirkung verantwortlich gemacht werden. Vielleicht ist das Maßgebende die Art der Zuführung. Dafür sprechen auch weitere Beobachtungen Bettmanns. Nach seinen Feststellungen tritt im Anschluß an jede Injektion von As_2O_3 in wenigen Stunden als Vorstufe des Untergangs eine Resistenzverminderung der roten Blutkörperchen ein, die sich bis zum nächsten Tage zum größten Teil wieder ausgleicht. Die Resistenzverminderung tritt schon nach der ersten Injektion ein und geht auch nach den späteren zurück, also auch wenn noch große Mengen As_2O_3 im Körper vorhanden sind. Es scheint daher das vorübergehende Bestehen einer größeren As_2O_3-Konzentration im Blut das Schädigende zu sein[1]). Da bei der nur einmaligen Injektion von kolloidalem As derartige Bedingungen nicht gegeben sind, wäre das Ausbleiben der Erythrocytenverminderung erklärlich. Es besteht aber auch die Möglichkeit, daß das kolloidale As direkt zu As_2O_5 oxydiert wird und nur in besonders disponierten Organen die Reduktion zu As_2O_3 zustande kommt; dann würde im Blut die an sich schon sehr geringe As-Menge in der Hauptsache As_2O_5 entfallen, von deren Wirkung auf die Erythrocyten zwar nichts bekannt ist, die man aber in Analogie zu ihrer sonstigen relativen Ungiftigkeit als gering annehmen darf.

Gehen wir zu der Beeinflussung der weißen Blutkörperchen über, so ist vorher zu bemerken, daß bei Kaninchen tägliche Schwankungen in der Leukocytenzahl fehlen, so daß alle Änderungen auf Rechnung der gegebenen Substanzen gesetzt werden können. In anderer Be-

erheblich größer, da ein Tier der gleichen Versuchsreihe täglich 6 mg As_2O_3 vertrug.

1) Dafür spricht auch, daß nach Morishima (Arch. internat. de Pharmak. VII.) As_2O_3 nach wenigen Minuten aus dem Blut verschwindet. Es liegt aber auch die Möglichkeit vor, daß es sich bei der Resistenzverminderung um sekundäre Wirkungen der As_2O_3 handelt.

ziehung ist aber diese Tierart für Leukocytenzählungen ungünstig, da einige Leukocytenarten sich schlecht voneinander unterscheiden lassen. Das gilt weniger von den Pseudoeosinophilen und Eosinophilen, bei denen die Größe der Granula vor Verwechslung schützt, als von den großen Lymphocyten und großen Mononukleären, zwischen denen es alle Übergänge gibt. Die Abgrenzung der großen Mononukleären hat demnach etwas Willkürliches. Ich habe die Bezeichnung »große Mononukleäre« nur für die größten Formen mit lockerem Kerngefüge benutzt; die Zellart überhaupt abzugrenzen, wurde ich durch das Vorkommen von Phagocytose bei diesen größten Formen bestimmt.

Die Tabellen zeigen, daß im Anschluß an die Injektionen nach einer anfänglichen Leukopenie eine erhebliche Leukocytose eintritt. Stärke und Dauer der Veränderung sind von der Dosis abhängig. Diese Leukocytenreaktion ist nichts dem kolloidalen As Eigentümliches. Sie hat sich bei allen bisher untersuchten Suspensionskolloiden gefunden (18). Eine Differenz scheint darin zu bestehen, daß nach Gros und O'Connor (18) nach kolloidalen edlen Metallen ohne vorhergehende Leukopenie sofort die Leukocytose einsetzt. Dieser Widerspruch wird sich vermutlich so erklären, daß in den Versuchen von Gros und O'Connor, bei denen die erste Zählung erst nach 2 Stunden vorgenommen wurde, die Leukopenie bereits abgeklungen war. In diesem Sinn sprechen auch Befunde von Dunger (19), der nach Collargol in 15 Minuten einen Leukocytensturz z. B. von 18000 auf 8000 fand, der aber in $^1/_2$—1—2 Stunden vorüberging. Im Vergleich mit der leukocytotischen Wirkung anderer kolloidaler Metalle ist die des kolloidaler As gering. Das ist insofern nicht zu erwarten, als der arsenigen Säure, die sich ja aus dem kolloidalen As im Organismus bildet, ebenfalls eine derartige Wirkung zukommt, man also eine summierte Wirkung hätte erwarten können.

Übereinstimmung zeigen die Leukocytosen nach kolloidalen As, kolloidalen Metallen und arseniger Säure bezüglich der Beteiligung der einzelnen Leukocytenarten. Vor allem sind immer am meisten die pseudoeosinophilen Zellen betroffen. So sinkt z. B. bei Kaninchen 46 ihre Zahl in 3 Stunden auf 6,4% des Anfangswertes, um nach 22 Stunden auf 360% zu steigen. Weniger ausgesprochen sind die Schwankungen bei den Lymphocyten. Die eosinophilen Zellen waren bei den von mir untersuchten Tieren so spärlich vorhanden, daß ihre Zahlen sicher mit sehr großen Fehlern behaftet sind. Auf der Höhe der Leukocytose erscheinen auch kernhaltige rote Blutkörperchen im Blut. Sie sind am zahlreichsten nach 24—30 Stunden, zu

dem Zeitpunkt, an dem auch Myelocyten gefunden werden. Das Auftreten von jungen Elementen ist nichts dem kolloidalen As Eigentümliches. Dieselben Erscheinungen beobachtete Dunger (19) nach Collargolinjektion. Die therapeutische Anwendung der arsenigen Säure findet also in diesem Befund keine Stütze. Knochenmarksriesenzellen oder ihre Trümmer habe ich weder in Ausstrichen noch in Schnitten finden können. Eine eigentümliche Wirkung des kolloidalen As ist das erneute Absinken der pseudoeosinophilen Leukocyten am 4. Tag etwa. Es scheint eine Folge der im folgenden zu erörternden spezifischen Wirkung des kolloidalen As auf diese Zellart zu sein, die in ihrer isolierten Vergiftung besteht, in deren Verlauf es im strömenden Blut zur Degeneration nach dem Typus der Karyorhexis und Pyknose kommt. Die Erscheinung, die weder bei anderen kolloiden Körpern noch bei der arsenigen Säure beobachtet ist, ist so auffallend, daß sie auch bei oberflächlicher Durchsicht gefärbter Ausstriche nicht übersehen werden kann. Ich beabsichtige nicht hier eine Schilderung der morphologischen Einzelheiten zu geben, zumal sie nichts wesentlich Neues bringen würde.

Am gefärbten Präparat machen sich die Veränderungen zuerst am Kern bemerkbar, der ein homogenes Aussehen annimmt. Die einzelnen Kernlappen runden sich dann ab und die Chromatinfäden zwischen ihnen zerreißen. Die resultierenden Kügelchen — nach den häufigen Ring- und Näpfchenformen zu urteilen, sind sie nicht homogen — fallen durch ihre intensiv blau-schwarze Färbung im May-Giemsa-Präparat auf. Ist die Kerndegeneration so weit vorgeschritten, machen sich auch am Protoplasma Veränderungen bemerkbar. Die Granulationen werden spärlicher und mitunter auch gröber. Das Protoplasma tritt durch eine leicht grau-blaue Färbung stärker hervor. Öfter findet man eingelagerte braune Schollen von ausgeflocktem kolloidalen Arsen. Die ganze Zelle hat sich dabei auf etwa Erythrocytengröße verkleinert. Bei den noch kleineren Formen — man findet häufig Zellen vom halben Durchmesser eines Erythrocyten —, ist der Charakter der Zelle schon derartig verändert, daß man sie ohne die Übergangsbilder nicht ohne weiteres als Reste eines pseudoeosinophilen Leukocyten erkennen würde. Meist sind nur noch 1—2 der Chromatinkügelchen vorhanden; in dem meist intensiver basophil gefärbten Protoplasma sind nur noch wenige Granula eingebettet, die aber immer ihre charakteristische Färbung behalten. Über das schließliche Schicksal der Reste kann ich nichts Sicheres sagen. Granulahaltige Protoplasmareste ohne Chromatin findet man häufiger; auch Gebilde, die freigewordenen Chromatinkugeln entsprechen könnten, werden angetroffen. Doch ist deren Unterscheidung von Farbstoffniederschlägen kaum möglich. Kern und Protoplasma scheinen mit derselben Geschwindigkeit zugrunde zu gehen [1]).

---

1) Ob diese Art des Untergangs die einzige ist, vermag ich nicht mit Bestimmtheit zu sagen. In der Zählkammer sah ich mitunter ungewöhnliche große,

Aus dieser Schilderung geht hervor, daß die Degenerationserscheinungen im strömenden Blut mit den sonst bekannten in Exsudaten oder Makrophagen übereinstimmen. Das Vorkommen von Degenerationen durch Karyorhexis und Pyknose im strömenden Blut ist auch nichts Neues. Zuerst hat Ehrlich diese degenerierenden Leukocyten unter dem Namen »Pseudolymphocyten« bei hämorrhagischen Pocken beschrieben (20). Derartige Zellen stellten aber sehr seltene Befunde dar. Die große Seltenheit heben auch Jolly (21) und Gumprecht hervor (22)[1]. Demgegenüber ist nach kolloidalem As die Mehrzahl der pseudoeosinophilen Zellen in Degeneration begriffen. So waren bei Kaninchen 47 $7^1/_2$ Stunden nach der Injektion von 1700 Zellen im Kubikmillimeter 1360 pyknotisch, also 80%. Ähnliche Befunde hat Bettmann am Knochenmark erhoben nach subakuter As_2O_3-Vergiftung. Er hat auch degenerierende Zellen im Blut von Knochenmarksvenen gefunden, nie aber in Ausstrichen. Es bestehen also nur quantitative Unterschiede in der Wirkung von As_2O_3 und kolloidalem As.

Während der überwiegende Teil der pseudoeosinophilen Zellen dem Untergang verfällt, habe ich an den übrigen kernhaltigen Blutzellen keine Zeichen von Degeneration bemerken können. Ganz vereinzelt habe ich Zellen gefunden, die vielleicht Degenerationsformen von Lymphocyten waren, Zellen von $^3/_4$ Erythrocytengröße mit homogenem Kern von ganz schwacher Nierenform und schmalem basophilem, granulafreiem Protoplasmarand. An Eosinophilen oder Mononukleären traf ich nie Veränderungen, auch nicht, wenn sie, was allerdings besonders bei den Eosinophilen nur selten geschah ausgeflocktes kolloidales As aufgenommen hatten. Diese letzte Beobachtung macht die Erklärung der Vergiftung der pseudoeosinophilen Zellen schwierig. Denn es ist danach nicht angängig, in ihrer isolierten Schädigung eine einfache Folge der Aufnahme von As-Partikelchen zu sehen, zu der sie infolge ihrer ausgesprochenen Fähigkeit zu phagocytieren besonders befähigt sind. Daß nicht die Anwesenheit von As in der Zelle genügt zur Vergiftung, geht auch daraus

blasige Zellen mit exzentrisch gelegenem, sehr schwach gefärbtem kleinem Kern, deren Protoplasma ganz ungefärbt blieb. Ihre Korrelate im Ausstrich habe ich nicht finden können. Sehr selten fand ich in den Ausstrichen Bilder, die als beginnende Degeneration durch Karyolyse imponierten. Auf jeden Fall kommt der Auslaugung durch den Blutstrom nicht ein Einfluß für die Art der Degeneration zu, wie von einigen Seiten angenommen wurde.

1) Ausführliche Literatur bei Weidenreich, Ergebnisse d. Anatomie 19. Hier auch Abbildungen. Ältere Literatur über Zellschädigungen nach As_2O_3 bei Bettmann, a. a. O.

hervor, daß die Sternzellen der Leber ohne sichtbare Schädigung große Mengen As aufnehmen können. Es müssen demnach bei den pseudoeosinophilen Zellen besondere Verhältnisse gegeben sein, die sich vorläufig noch der Analyse entziehen. Über das Verhalten von Myelocyten und anderen pathologischen Zellformen habe ich noch keine Beobachtungen. Eine praktische Verwendung des kolloidalen As bei Leukämie, mit der Absicht die Leukocyten isoliert zu vergiften, halte ich für wenig aussichtsreich, da die Dosen zu hoch sein müßten.

Mit Rücksicht auf eine praktische Anwendung des kolloidalen Arsens habe ich seine Einwirkung auf die Blutregeneration bei anämisch gemachten Tieren untersucht. Da dem Institut unter den jetzigen Verhältnissen kein einheitlicher Tierstamm mehr zur Verfügung steht, mußte ich, um gleichaltrige und gleichrassige Tiere untersuchen zu können, die Zahl der Versuchstiere kleiner bemessen als wünschenswert war.

Die Tiere wurden alle gleichmäßig ernährt, und zwar mit Heu, Kleie und Rüben. Zur Anämisierung verwandte ich ausschließlich Phenylhydrazin intravenös in 1 %iger Lösung in Dosen steigend von 0,5—3,0 ccm, bei zweitägigen Injektionen. Eine Aderlaßanämie wäre zweckmäßiger gewesen, doch waren wiederholte Aderlässe bei den kleinen Tieren, zu deren Verwendung ich gezwungen war, technisch zu schwierig. Die Anämisierung verlief bei gleichmäßigem Tiermaterial sehr gleichmäßig: in 10 bis 14 Tagen war gewöhnlich eine ausreichende Anämie erreicht. Ehe der eigentliche Versuch begann, überzeugte ich mich, daß die Phenylhydrazinwirkung abgeklungen war. Die Tiere regenerierten ihr Blut sehr schnell, im Sommer oft bereits nach 14 Tagen, im Winter etwas langsamer. So lange Regenerationsperioden wie Bürgi und v. Traczewski (23), 3—6 Wochen, habe ich nicht beobachtet, was sich aus der verschiedenen Fütterung erklären wird. (Bürgi verwandte kein Heu.) Einige meiner Tiere erreichten überhaupt nicht wieder den Anfangswert, auch nicht mit Grünfutter. Das kolloidale As wurde in Anlehnung an die therapeutische Technik subkutan gegeben.

Versuch 1.

Tier Nr.	Gewicht in g	Erythrocyten in %				Hämoglobin in %				As pro kg in mg
		vorher	nachher	nach 9 Tagen	nach 14 Tagen	vorher	nachher	nach 9 Tagen	nach 14 Tagen	
39	1850	6,44	1,76	3,56	4,90	75	32	45	60	—
44	1600	5,96	2,20	3,38	4,43	65	32	50	60	—
31	1900	5,36	1,37	3,78	4,29	60	22	60	60	—
43	1650	5,44	1,95	4,19	4,65	70	30	55	62	1,9
41	1950	4,72	1,45	4,34	4,50	57	25	55	55	3,1
42	1300	4,57	1,14	3,49	4,06	67	22	60	65	4,7

Werden die Zahlen der Tabelle prozentisch umgerechnet, indem der Normalwert des einzelnen Tieres = 100% gesetzt wird, ergibt sich folgendes:

Erythrocyten.

Tier Nr.	Vorher in %	Nachher in %	Nach 9 Tagen in %	Nach 14 Tagen in %	Zunahme in % nach 9 Tagen	Zunahme in % nach 14 Tagen
39	100	27,4	55	77	27,5	49,6
44	100	43,5	67	88	23,5	44,5
31	100	25,6	70	80	44,4	54,4
43	100	36,0	75	85	39	49
41	100	30,8	92	96	61	65
42	100	25,0	76,5	89	51,5	64

Hämoglobin.

Tier Nr.	Vorher in %	Nachher in %	Nach 9 Tagen in %	Nach 14 Tagen in %	Zunahme in % nach 9 Tagen	Zunahme in % nach 14 Tagen
39	100	43	60	80	17	37
44	100	50	81	100	31	50
31	100	35	100	—	63	—
43	100	43	78	89	35	46
41	100	44	100	—	56	—
42	100	33	90	100	57	67

Versuch 2.

Tier Nr.	Gewicht in g	Erythrocyten in % vorher	Erythrocyten in % nachher	Erythrocyten in % nach 5 Tagen	Erythrocyten in % nach 12 Tagen	Hämoglobin in % vorher	Hämoglobin in % nachher	Hämoglobin in % nach 5 Tagen	Hämoglobin in % nach 12 Tagen	As pro kg in mg
49	1300	4,59	1,78	3,20	4,29	62	27	50	55	8
50	1400	4,40	2,00	3,36	4,82	60	30	55	57	—
51	1200	5,84	2,18	3,72	4,54	75	37	55	57	5
52	1200	5,56	2,18	3,96	5,70	75	37	60	65	—

Erythrocyten.

Tier Nr.	Vorher in %	Nachher in %	Nach 5 Tagen in %	Nach 12 Tagen in %	Zunahme in % nach 5 Tagen	Zunahme in % nach 12 Tagen
49	100	39	69.5	94	30,5	55
50	100	45	76	110	31	65
51	100	37	64	78	27	41
52	100	39	71	102	32	63

Hämoglobin.

Tier Nr.	Vorher in %	Nachher in %	Nach 5 Tagen in %	Nach 12 Tagen in %	Zunahme in % nach 5 Tagen	Zunahme in % nach 12 Tagen
49	100	44	81	89	37	45
50	100	50	92	95	42	45
51	100	50	73	76	23	26
52	100	50	80	87	30	37

Versuch 3.

Tier Nr.	Gewicht in g	Erythrocyten in % vorher	nachher	nach 7 Tagen	nach 14 Tagen	nach 21 Tagen	Hämoglobin in % vorher	nachher	nach 7 Tagen	nach 14 Tagen	nach 21 Tagen	As pro kg in mg
41	2800	5,28	1,60	4,26	5,24	5,27	75	20	55	75	77	—
47	2200	5,29	2,00	4,37	4,83	5,10	65	40	72	72	—	11

Erythrocyten.

Tier Nr.	Vorher in %	Nachher in %	Nach 7 Tagen in %	Nach 14 Tagen in %	Nach 21 Tagen in %	Zunahme in % nach 7 Tagen	nach 14 Tagen	nach 21 Tagen
41	100	30	81	99	100	51	69	70
47	100	38	83	92	98	45	54	60

Hämoglobin.

Tier Nr.	Vorher in %	Nachher in %	Nach 7 Tagen in %	Nach 14 Tagen in %	Nach 21 Tagen in %	Zunahme in % nach 7 Tagen	nach 14 Tagen	nach 21 Tagen
41	100	38	79	108	110	41	70	80
47	100	62	110	110	—	48	48	—

Versuch 4 (Grünfutter).

Tier Nr.	Gewicht in g	Erythrocyten in % vorher	nachher	nach 7 Tagen	nach 14 Tagen	nach 21 Tagen	Hämoglobin in % vorher	nachher	nach 7 Tagen	nach 14 Tagen	nach 21 Tagen	As pro kg in mg
44	1900	6,36	1,03	5,20	5,04	5,25	75	20	65	77	75	—
43	1700	6,06	1,01	5,26	5,91	5,98	75	22	67	75	—	7

Erythrocyten.

Tier Nr.	Vorher in %	Nachher in %	Nach 7 Tagen in %	Nach 14 Tagen in %	Nach 21 Tagen in %	Zunahme in % nach 7 Tagen	nach 14 Tagen	nach 21 Tagen
44	100	16	82	79	83	66	63	67
43	100	17	87	97	—	70	80	—

Hämoglobin.

Tier Nr.	Vorher in %	Nachher in %	Nach 7 Tagen in %	Nach 14 Tagen in %	Zunahme in % nach 7 Tagen	nach 14 Tagen
44	100	28	87	103	59	75
43	100	29	89	100	60	71

Versuch 1 wurde im Winter angestellt. Die Tiere gehörten einer Rasse an, waren aber nicht von einem Wurf. Unter der Einwirkung von kolloidalem As in Dosen von 1,9—4,7 mg pro Kilogramm erfolgte die Regenerierung des Blutverlustes deutlich schneller als bei den Kontrolltieren. Das zeigt vor allem der prozentuale Zuwachs nach 9 Tagen. Die späteren Versuche hatten nicht entsprechende Ergebnisse. Sie wurden im Sommer angestellt, wo die Regeneration an sich schon schneller verläuft. Es ist möglich, daß dadurch die Unterschiede verwischt wurden. Bei Versuch 2 und 4 waren die Tiere vom gleichen Wurf. In Versuch 2 ist das kolloidale As nach 5 Tagen ohne Einfluß geblieben, die Regeneration erscheint sogar etwas verzögert. Auch Versuch 3 und 4 lassen keinen Unterschied zwischen den Arsentieren und den Kontrollen erkennen. Es läßt sich demnach aus den bisherigen Versuchen weder ein günstiger noch ein ungünstiger Einfluß auf die Blutregeneration feststellen. Auch für die therapeutische Anwendung der arsenigen Säure haben zahlreiche Untersuchungen noch keine experimentelle Grundlage bringen können. Die Versuche müssen mit kolloidalem Arsen an einem größeren, gleichmäßigen Tiermaterial wiederholt werden.

Anhangsweise sei über Versuche berichtet, die der therapeutischen Wirkung des kolloidalen As auf protozoenkranke Mäuse galten. Es wurden weiße Mäuse verwendet, die mit Trypanosoma brucei, Trypanosoma equiperdum und Rekurrensspirillen[1]) infiziert waren. Wobei

1) Die Stämme verdanke ich dem Reichsgesundheitsamt, wofür ich auch an dieser Stelle danken möchte.

ich genau dem Verfahren Kolles folgte (25). Das kolloidale Arsen wurde intraperitoneal gegeben, in Dosen bis 2 mg für 20 g Maus. Das kolloidale As hatte denselben Erfolg wie arsenige Säure (24). War die Infektion nicht zu weit vorgeschritten, so verschwanden Naganatrypanosomen für einige Zeit aus dem Blut, um nach etwa 14 Tagen wieder aufzutreten. Auf diese Rezidive war kolloidales As dann ohne jeden Einfluß. Dourine und Rekurrens war noch weniger zu beeinflussen. Prophylaktisch gegeben, verzögerte kolloidales As das Erscheinen der Parasiten im Blut um 2—3 Tage. Auch hier war die Wirkung auf Nagana am stärksten ausgeprägt.

Zusammenfassung.

Das untersuchte kolloidale Arsenpräparat ist sehr gut geschützt und praktisch frei von arseniger Säure.

Pharmakologische Wirkungen des elementaren Arsens lassen sich nicht nachweisen. Wirkungen treten nur auf, wenn und soweit eine Oxydation stattgefunden hat. Demgemäß entspricht das Bild der Vergiftung mit kolloidalem Arsen im wesentlichen dem der As_2O_3-Vergiftung, obwohl das kolloidale Arsen sich im Tierkörper ganz anders verteilt als As_2O_3.

Im Blut führt kolloidales Arsen ebenso wie As_2O_3 zu einer vorübergehenden durch Bluteindickung verursachten Vermehrung der Erythrocyten. Eine anämisierende Wirkung trat aber im Gegensatz zur arsenigen Säure nicht hervor.

Auf die polynukleären Leukozyten wirkt dagegen kolloides Arsen stärker ein als As_2O_3 und bringt sie im strömenden Blut massenhaft zur Degeneration.

Versuche, eine Beschleunigung der Blutneubildung durch kolloides Arsen an anämisierten Tieren nachzuweisen, ergaben kein eindeutiges Resultat.

Auf Protozoenkrankheiten (Nagana, Dourine, Rekurrens) bei der Maus wirkt kolloidales Arsen ebenso wie arsenige Säure.

Auch für die gelbe Modifikation des Arsens lassen sich im elementaren Zustand keine pharmakologischen Wirkungen nachweisen.

Literatur.

1. Patentschrift Kl. 12, Nr. 202561 vom 19. VII. 1907 (6. X. 1908), ref. im chem. Zentralbl. 1908, S. 1652. — 2. Neumann, Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 37. — 3. Rupp u. Lehmann, Archiv d. Pharm. Bd. 250, S. 232. — 4. Treadwell, Lehrbuch d. anal. Chemie II. — 5. Friedberger u. Joachimoglu, Bioch. Zeitschr. Bd. 79. — 6. Kohlschütter, Liebigs Annalen Bd. 400, S. 268. — 7. Willberg, Bioch. Zeitschrift Bd. 51, S. 231. — 8. Lecoq, C. r. de l'acad.

des Sciences Bd. 150, S. 700 und 887. — 9. Launoy, C. r. de l'Acad. des Sciences Bd. 151, S. 897. — 10. Soref, C. r. de la Soc. de Biol. Bd. 81, S. 57, zitiert nach Chem. Zentralbl. 1919, Bd. 1, S. 184. — 11. Foa u. Agazotti, Bioch. Zeitschr. Bd. 19, S. 1. — 12. J. Voigt, Bioch. Zeitschr. Bd. 63, S. 418. — 13. Denigès, Annales de Chim. et Phys. Bd. 8, Ser. 5, S. 572. — 14. Bock, Archiv f. exper. Path. u. Pharm. Bd. 68, S. 1. — 15. Bettmann, Zieglers Beiträge zur Path. u. Anat. Bd. 23. — 16. Joh. Hofmann, Diss. Leipzig 1906. — 17. Bürker, Ehrle, Kirchner, Pflügers Arch. Bd. 167. — 18. Gros u. O'Connor, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 64, S. 456. — 19. Dunger, Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 91, S. 429. — 20. Ehrlich u. Lazarus, Anämie, 1. Aufl., S. 53. — 21. Jolly, Arch. de méd. exp. et pathol. Bd. 14, S. 73. — 22. Gumprecht, Dtsch. Ztschr. f. klin. Med. Bd. 57, S. 523. — 23. Bürgi u. v. Traczewski, Bioch. Zeitschr. Bd. 98, S. 276. — 24. Laveran u. Mesnil, Ann. de l'Institut Pasteur 1902. — 25. Kolle, Hartoch, Schürmann, Zeitschr. f. Immunitätswiss. Bd. 19 u. 20.

VIII.

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Heidelberg.

Über die Bedeutung der Bestandteile der Ringerschen Lösung für die Gefäßerregbarkeit überlebender Organe.

Von

Dr. Albert K. E. Schmidt.

(Mit 3 Kurven im Text.)

Die Versuchsreihe, über die hier berichtet wird, sollte zur Klärung der Frage beitragen, wie die Gefäße durch die Kationen von Alkali- und Erdalkalisalzen beeinflußt werden. Dabei ergaben sich auch Hinweise auf die Bedeutung der Hydroxylionen für die Gefäßerregbarkeit.

Methode.

Die Versuche wurden an überlebenden Kalt- und Warmblüterorganen mittels der Durchströmungsmethode vorgenommen. Zu Versuchen am Frosch diente das Läwen-Trendelenburgsche Präparat; von Warmblüterorganen benutzte ich insbesondere Extremitäten von Katzen, Kaninchen und Ratten. Der Salzgehalt der Durchströmungsflüssigkeit wurde entweder durch Injektion des zu untersuchenden Salzes in das Zuleitungssystem geändert; oder es wurde von einem bestimmten Zeitpunkt ab aus einem besonderen Reservoir eine Ringersche Flüssigkeit von veränderter Zusammensetzung zugeleitet. Bei der Injektion wurde auf gleichmäßiges Einfließen in die Zuleitungskanüle geachtet (1 ccm in 15 Sekunden), beim Wechsel der Durchströmungsflüssigkeit eine Unterbrechung des Durchflusses vermieden. Außerdem wurde bei letzterer Methode darauf geachtet, daß die beiden Vergleichslösungen unter gleicher Druckhöhe einströmten. Die Gefäßweite ergab sich aus der aus der Venenkanüle abfließenden Tropfenzahl.

Es wurde beobachtet: 1. welche unmittelbare Wirkung eine Änderung der Zusammensetzung der Durchströmungsflüssigkeit auf den Gefäßtonus ausübt, und 2. wie sich danach das Reaktionsvermögen

des durchströmten Gefäßgebietes gut abstufbaren Reizen gegenüber ändert. Für die letztere Fragestellung war die Adrenalinempfindlichkeit der beste Maßstab. In weiteren Versuchsreihen wurde auch die Veränderung der Erregbarkeit durch faradische Reizung der sympathischen Fasern festgestellt. In einzelnen Versuchen (mit $CaCl_2$) prüfte ich auch die Gefäßreaktion auf Coffein und Serumkolloide.

Es wurde mit Sorgfalt darauf geachtet, daß bei Veränderung der Konzentration eines Bestandteiles die übrige Zusammensetzung der Durchleitungsflüssigkeit gleich blieb, soweit eine Abweichung nicht besonders erwähnt ist. Einzelheiten der Versuchsanordnung ergeben sich aus den nachfolgenden Protokollen.

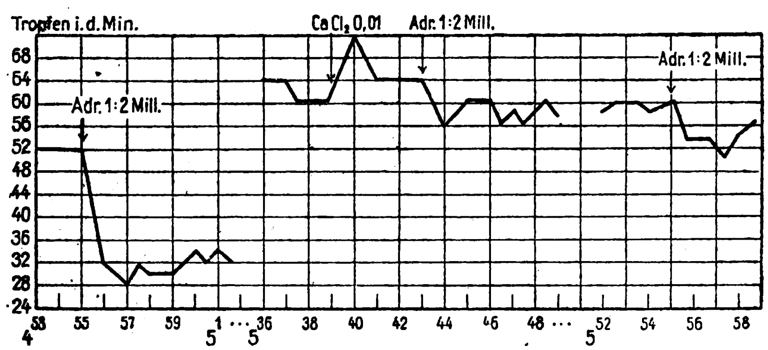
Versuche mit Abänderung der $CaCl_2$-Konzentration.

Es wurde zunächst die Wirkung eines erhöhten $CaCl_2$-Gehaltes der Ringerschen Flüssigkeit in der Weise geprüft, daß während

Versuch 1 (aus Protokoll 18).

6. V. 1914. Ätherisierte Katze durch Entbluten getötet und sofort mit Ringer durchströmt. Präparation des linken Vorderbeines für Durchströmung. Dauernde Durchströmung mit Ringerscher Lösung. Siehe auch Kurven in Kurve 1.

Zeit	Injektion	Veränderung der Gefäßweite
4^h 55′	Supraren. synthet. 1:2 Mill.	Verengerung um 47%
	Nach Abklingen der Adrenalinwirkung:	
5^h 39′	$CaCl_2$ 0,01 g	Erweiterung » 20 »
	Nach Abklingen der unmittelbaren Wirkung auf den Gefäßtonus:	
5^h 43′	Supraren. synthet. 1:2 Mill.	Verengerung » 12 »
5^h 54′	» » 1:2 »	» » 13 »



Kurve 1. Aus Protokoll 18. Unmittelbare Gefäßwirkung und Beeinflussung der Adrenalinempfindlichkeit durch Erhöhung der $CaCl_2$-Konzentration. Versuche an überlebenden Warmblütergefäßen (Katze).

10*

der dauernden Durchströmung mit normalem Ringer Chlorcalcium in die Zuleitungskanüle injiziert wurde. Als Reagens für die Erregbarkeit diente Adrenalin.

Zunächst sei die unmittelbare Wirkung der $CaCl_2$-Vermehrung auf den Gefäßtonus besprochen, die sich in Versuchsbeispiel 1 als Erweiterung kundgab. Wie in diesem Versuche trat in der überwiegenden Anzahl der Versuche nach Erhöhung der $CaCl_2$-Konzentration Erweiterung des durchströmten Gebietes ein. Dies gilt für das Läwen-Trendelenburgsche Froschpräparat ebenso wie für die Extremitätengefäße der Warmblüter, es gilt in gleicher Weise für Durchströmung mit erhöhter $CaCl_2$-Konzentration wie für die Injektion von $CaCl_2$ bei dauernder Durchströmung mit normalem Ringer. Zum Belege seien beigefügt die Versuchsbeispiele 2 und 3, bei denen der Venenausfluß während der Durchströmung mit normalem Ringer und hernach mit Ringer mit 10facher Erhöhung des $CaCl_2$-Gehaltes durch fortlaufende Zählung der Tropfen 5 bzw. 3 Minuten lang bestimmt wurde. In diesen Versuchen mit länger dauernder Vermehrung der $CaCl_2$-Konzentration war auch die Gefäßerweiterung von längerer Dauer. Die Übersicht aller meiner Versuche mit Veränderung der $CaCl_2$-Konzentration (32 Versuche) zeigt in 30 Versuchen Erweiterung der Gefäße, während 2 mal Verengerung der Gefäße eintrat.

Versuche 2 und 3 (aus Protokollen 136 und 137).

Präparat 1. Frosch (Rana temporaria) am 16. X. 1919 präpariert.
» 2. » » » » 17. X. 1919 »

Zeit	Präparat	Durchströmungsflüssigkeit	Druck in cm	Gezählte Tropfen	Tropfenzahl in der Minute
11 h 16′—11 h 21′	1	Normaler Ringer mit 0,024 % $CaCl_2$	37	203	41
11 h 26′—11 h 31′		Ringer mit 0,24 % $CaCl_2$	37	220	46
10 h 13′—10 h 16′	2	Normaler Ringer mit 0,024 % $CaCl_2$	31	86	29
10 h 21′—10 h 24′		Ringer mit 0,24 % $CaCl_2$	31	128	43

Bei vorübergehender Erhöhung der $CaCl_2$-Konzentration durch einmalige Injektion von 0,01 g $CaCl_2$ war auch die vasodilatatorische Wirkung vorübergehend. Während eine solche vorübergehende Vermehrung der Tropfenzahl bei Injektion in das System den Einwand zuläßt, sie könnte durch Druckerhöhung entstanden sein, ist dieser

Einwand für die Dauerdurchströmung ausgeschlossen, weil beide Durchleitungsflüssigkeiten genau unter dem gleichen Druck standen. Auch bei den Injektionsversuchen spricht gegen eine rein mechanische Deutung, daß schon $^1/_4$ Minute nach Kontrollinjektionen, die mit normaler Ringerlösung unter den gleichen Kautelen vorgenommen wurden, eine Veränderung der Ausflußgeschwindigkeit nicht mehr bestand.

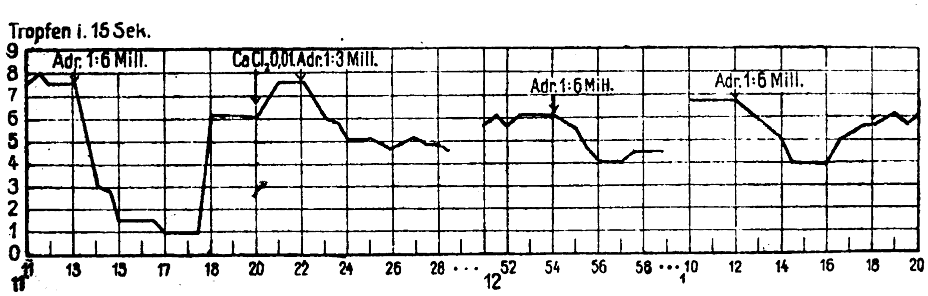
Völlig konstant war eine Verminderung der Adrenalinempfindlichkeit nach Erhöhung der $CaCl_2$-Konzentration nachweisbar. (In 58 Versuchen positives Ergebnis.) Bei Injektionsversuchen (0,01 g $CaCl_2$) war sie etwa $^1/_2$ Stunde lang herabgesetzt, bei Dauerdurchströmung mit einer Flüssigkeit mit einem erhöhten $CaCl_2$-Gehalt während dieser Zeit und mit um so längerer Nachwirkung, je länger die vermehrte $CaCl_2$-Konzentration eingewirkt hatte. Als Versuchsbeispiel kann Versuch 1 dienen, bei welchem die durch die gleiche Adrenalinmenge ausgelöste Verengerung noch $^1/_4$ Stunde nach Injektion von $CaCl_2$ bedeutend herabgesetzt war und nur noch 13 gegenüber 45% bei nornalem Ringer betrug.

Als weiteres Beispiel bringe ich den Injektionsversuch 4, bei dem die Beeinflussung der Adrenalinempfindlichkeit durch Änderung des $CaCl_2$-Gehaltes auch beim Kaltblüter nachgewiesen wird. In

Versuch 4 (aus Protokoll 19).

7. V. 1914. Frosch nach Läwen-Trendelenburg präpariert, mit Ringer durchströmt (s. Kurve 2).

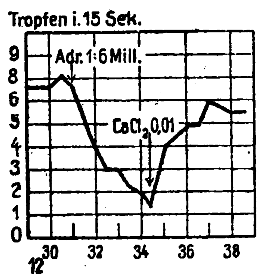
Zeit	Injektion	Veränderung der Gefäßweite
12^h 13′	Supraren. synthet. 1 : 6 Mill.	Verengerung um 87%
12^h 20′	$CaCl_2$ 0,01 g	Erweiterung » 25 »
12^h 22′	Supraren. synthet. 1 : 3 Mill.	Verengerung » 40 »
12^h 54′	» » 1 : 6 »	» » 33 »
1^h 12′	» » 1 : 6 »	» » 37 »



Kurve 2. Aus Protokoll 19. Unmittelbare Gefäßwirkung und Beeinflussung der Adrenalinempfindlichkeit durch Erhöhung der $CaCl_2$-Konzentration (am Frosch).

diesem Versuch wurde die Verminderung der Adrenalinempfindlichkeit durch längere Zeit verfolgt. Während sich die Reaktionsfähigkeit der Gefäße nach 1/2 Stunde noch fast ebenso weit herabgesetzt erwies, wie unmittelbar nach der $CaCl_2$-Injektion, war sie nach 1 Stunde schon merklich gestiegen, freilich noch nicht zu ihrem ursprünglichen vor der Applikation von $CaCl_2$ beobachteten Grad.

Mit den mitgeteilten Beobachtungen stimmt es überein, daß Erhöhung der $CaCl_2$-Konzentration während einer starken Adrenalinwirkung den Krampf der Gefäße lösen kann. Dies veranschaulicht die Kurve 3. Es handelt sich nicht um eine einfache Gegenwirkung der beiden Zusätze, indem die Adrenalinverengerung etwa nur um den Betrag verringert worden wäre, der dem erweiternden Effekt der vermehrten $CaCl_2$-Konzentration entsprochen hätte; die unmittelbare Wirkung der letzteren betrug sonst immer nur 20—30% und war weit flüchtigerer Natur. Hier ist durch die Lösung des Adrenalinkrampfes durch $CaCl_2$ eine Erweiterung um 300% für längere Dauer eingetreten. Es muß sich also um ein Unempfindlichwerden des Angriffspunktes der Adrenalinwirkung handeln.



Kurve 3. Aus Protokoll 28. Wirkung der Erhöhung der $CaCl_2$-Konzentration während der Adrenalinvasokonstriktion (am Frosch).

Bis zu einem gewissen Grad war die Beeinflussung der Adrenalinempfindlichkeit durch erhöhte $CaCl_2$-Konzentration von der ursprünglichen individuellen Erregbarkeit der Gefäße abhängig. Präparate, bei denen man vorher eine sehr intensive Adrenalinempfindlichkeit beobachtet hatte, konnten durch einmalige Injektion von 0,01 g $CaCl_2$ nur gegen niedrige Konzentrationen von Adrenalin unempfindlich gemacht werden. Zeigten sich die Gefäße eines Präparates jedoch von vorneherein nicht sonderlich ansprechbar, so konnte die erregbarkeitsherabsetzende Wirkung des Calciums ganz besonders deutlich demonstriert werden, ja solche mit Calcium »behandelte« Gefäße reagierten gelegentlich auf Adrenalin überhaupt nicht mehr.

Während in der Regel nach Injektion von Calcium eine Verminderung oder Unterdrückung der Adrenalinvasokonstriktion beobachtet wurde, konnte in zwei Versuchen eine deutliche **Umkehr** der Adrenalinwirkung festgestellt werden, wie sie nach Applikation von Ergotoxin, Apokodein (Dale), Akonitin und Nikotin (Macht) auftritt. Als Versuchsbeispiel bringe ich die Durchströmung des Vorderteils

einer Ratte (vgl. Versuch 5) von der Aorta aus. Wie an diesem Gefäßgebiet konnte die Umkehr gelegentlich auch an den Hinterextremitäten des Frosches beobachtet werden.

Versuch 5 (aus Protokoll 70).

18. VI. 1914. Ratte, durch Entbluten getötet, vordere Extremitäten und Kopf von der Aorta aus durchströmt. Venenkanüle in Vena cava superior.

Zeit	Injektion	Veränderung der Gefäßweite
12h 28′	Supraren. synthet. 1:6 Mill.	Verengerung um 50%
12h 54′	$CaCl_2$ 0,01 g	Erweiterung » 25 »
12h 57′	Supraren. synthet. 1:6 Mill.	» » 25 »

Die geschilderte Herabsetzung der Adrenalinempfindlichkeit, die wir während und nach einer Steigerung der $CaCl_2$-Konzentration durch Injektion in das System erzeugten, trat auch während einer Dauerdurchströmung mit einer an $CaCl_2$ angereicherten Ringerschen Lösung ein (s. Versuchsbeispiel 6).

Versuch 6 (aus Protokoll 30).

12. V. 1914. Frosch, nach Läwen-Trendelenburg präpariert, von 11h 00′ an mit normalem Ringer, von 1h 00′ an mit Ringer + 0,24% $CaCl_2$ durchströmt. Zweimalige Prüfung der Adrenalinempfindlichkeit bei Durchströmung mit normalem Ringer; bei $CaCl_2$-reicherem Ringer erweist sich die gleiche Adrenalinmenge als unwirksam.

Zeit	Durchströmungsflüssigkeit	Injektion	Veränderung der Gefäßweite
ab 11h 00′	Ringersche Flüssigkeit		
12h 35′		Supraren. synthet. 1:6 Mill.	Verengerung um 50%
ab 1h 00′	Ringer mit 0,24% $CaCl_2$		
3h 05′		» » 1:6 »	» » 17 »

Dem Einwand, daß die Adrenalinempfindlichkeit vielleicht mit der Dauer der Durchströmung an sich schon abgenommen hätte, kann durch den Hinweis begegnet werden, daß das Reaktionsvermögen Adrenalin gegenüber an überlebenden Organen lange Zeit konstant bleibt, ja, daß die Präparate nach mehreren Stunden, selbst am 2. und 3. Tage noch empfindlicher werden.

Hatte sich herausgestellt, daß erhöhte $CaCl_2$-Konzentration die Adrenalinempfindlichkeit herabsetzt, so war bei Versuchen mit Durch-

strömungsflüssigkeiten von vermindertem oder fehlendem $CaCl_2$-Gehalt zu erwarten, daß $CaCl_2$-Mangel unter sonst gleichen Bedingungen die Adrenalinempfindlichkeit steigerte. In der Tat war dies der Fall. Dies zeigen die beigefügten Versuchsbeispiele 7 und 8.

Versuch 7 (aus Protokoll 145).

Frosch (Rana temporaria), nach Läwen-Trendelenburg präpariert. Wirkung der Verminderung der $CaCl_2$-Konzentration auf die Adrenalinempfindlichkeit.

Zeit	Durchströmungsflüssigkeit	Geringste wirksame Adrenalinkonzentration
ab $10^h\,00'$	Normaler Ringer (mit 0,024% $CaCl_2$)	
$10^h\,45'$		Adrenalin 1:55 Mill.
ab $11^h\,25'$	Ca-freier Ringer	
$11^h\,55'$		» 1:200 »

Versuch 8 (aus Protokoll 90).

Froschpräparat.

Zeit	Durchströmungsflüssigkeit	Injektion	Veränderung der Gefäßweite
ab $10^h00'$	Normaler Ringer		
$12^h10'$		Supraren. synthet. 1:20 Mill.	Verengerung um 10%
ab $12^h15'$	$CaCl_2$-freier »		
$2^h16'$		» » 1:20 »	» » 38 »

Die an manchen Präparaten mit der Dauer der Durchströmung selbständig auftretende Steigerung der Adrenalinempfindlichkeit kann zur Erklärung dieses Phänomens nicht herangezogen werden, denn jene tritt erst nach mehreren Stunden oder am folgenden Tag ein. Daß nur Ca-Mangel die Ursache der Erregbarkeitssteigerung war, zeigte sich daran, daß diese durch Anwendung von $CaCl_2$-haltiger Durchströmungsflüssigkeit wieder rückgängig gemacht werden konnte. Die Erregbarkeit sank wieder auf normale Werte.

Während im Versuch 7 der Schwellenwert der verengend wirkenden Adrenalinkonzentration aufgesucht wurde, und sich bei $CaCl_2$-freiem Ringer etwa 4 mal niedriger erwies als bei normalem Ringer, wurden in Versuch 8 die Ausschläge der Vasokonstriktion auf gleiche Adrenalingaben hin verglichen und bei $CaCl_2$-freiem Ringer fast 4 mal so groß gefunden.

Wie Adrenalin schienen auch die Serumkolloide bei erhöhtem $CaCl_2$-Gehalt weniger intensiv zu wirken, als bei normaler Ringerdurchströmung. Für Plasma konnte diese Verminderung der Reaktion nicht deutlich erkannt werden, weil die Plasmawirkung bei den angewandten Präparaten überhaupt nur minimale Ausschläge aufwies.

Im Gegensatz zur Adrenalinempfindlichkeit konnte das Reaktionsvermögen des peripheren Vasomotorenapparates Coffein gegenüber durch Variation der $CaCl_2$-Konzentration nicht abgeändert werden. Dies macht es wahrscheinlich, daß Adrenalin und Coffein an verschiedenen Angriffspunkten wirken, zu welchem Schluß auch die in einer anderen Versuchsreihe aufgedeckte Tatsache berechtigt, daß Adrenalin die Gefäße überlebender Organe noch zu einem Zeitpunkt verengt, wenn diese durch Coffein nicht mehr ansprechbar sind[1]).

Da wir nach zahlreichen anderen Feststellungen anzunehmen haben, daß die verengende Wirkung der Baryumionen auf die Gefäße von einem anderen Angriffspunkt aus erfolgt als die Vasokonstriktion durch Adrenalin, so war nicht zu erwarten, daß Veränderung der $CaCl_2$-Konzentration auch die Erregbarkeit der Gefäße durch Baryum in gleicher Weise modifiziere, wie die Adrenalinempfindlichkeit. Daß die Gefäße vor und nach der $CaCl_2$-Injektion auf die gleichen Gaben von $BaCl_2$ mit gleichgroßen Ausschlägen der Verengerung antworten, zeigt Versuch 9.

Versuch 9 (aus Protokoll 37).

Frosch (Rana temporaria), nach Läwen-Trendelenburg präpariert, von 9^h 45′ an mit Ringer durchströmt.

Zeit	Injektion in die Durchströmungsflüssigkeit	Veränderung der Gefäßweite
12^h 00′	Baryumchlorid 0,01 g	Verengerung um 37%
12^h 08′	Calciumchlorid 0,01 »	Erweiterung » 11 »
12^h 11′	Baryumchlorid 0,01 »	Verengerung » 33 »

In anderen Versuchen wurde die kleinste wirksame Konzentration von $BaCl_2$ festgestellt und von veränderter $CaCl_2$-Konzentration der Durchströmungsflüssigkeit unabhängig gefunden.

Wie verschieden sich die Gefäße der Baryum- und Adrenalinwirkung gegenüber bei Veränderung der $CaCl_2$-Konzentration ver-

1) Schmidt, Beitrag zur Untersuchung peripherer und zentraler Gefäßwirkungen am Frosche. Arch. f. exper. Path. u. Pharm. 1919, Bd. 85, 3. u. 4. Heft.

halten, geht aus folgendem Versuchsbeispiel hervor (Versuch 10), in welchem Barytsalze und Adrenalin ohne und mit vorangehender $CaCl_2$-Injektion geprüft wurden.

Versuch 10 (aus Protokoll 131).

10. X. 1919. Frosch (Rana temporaria), nach Läwen-Trendelenburg präpariert.

Zeit	Injektion in die Durchströmungsflüssigkeit	Veränderung der Gefäßweite
4^h 42′	Baryumchlorid 0,01 g	Verengerung um 33%
4^h 51′	Calciumchlorid 0,01 »	Erweiterung » 11 »
	Baryumchlorid 0,01 »	Verengerung » 33 »
5^h 15′	Adrenalin 1 : 2 Mill.	» » 60 »
5^h 35′	Calciumchlorid 0,01 g	Erweiterung » 50 »
	Adrenalin 1 : 2 Mill.	Verengerung » 20 »

Versuche mit faradischer Reizung: Bei der Parallele, die zwischen der Gefäßwirkung des Adrenalins und derjenigen der faradischen Sympathikusreizung besteht, war zu prüfen, ob auch die elektrische Erregbarkeit der Vasomotoren von der Änderung des $CaCl_2$-Milieus abhängig ist. Die Methode, in dem freigelegten sympathischen Beckenplexus die zu den hinteren Extremitäten ziehenden Vasokonstriktorenfasern zu reizen, ist von Pearce angegeben. Der Effekt einer solchen Reizung war nun in der Tat abhängig vom Ca-Gehalt der Durchströmungsflüssigkeit, sei es, daß dieser durch eine einmalige Injektion von $CaCl_2$ vorübergehend oder durch Verwendung einer Ringerschen Flüssigkeit von erhöhter $CaCl_2$-Konzentration dauernd vermehrt war. Es konnte gezeigt werden, daß ein und dieselbe elektrische Reizstärke bei Erhöhung der $CaCl_2$-Konzentration schwächer oder gar nicht mehr wirkte (vgl. Versuchsbeispiel 11 und 12),

Versuch 11 (aus Protokoll 132).

Frosch (Rana temporaria), mit Ringerscher Lösung durchströmt.

Zeit	Injektion in die Durchströmungsflüssigkeit	Reizung des Sympathikus	Veränderung der Gefäßweite
12^h 10′		7 Stromeinheiten	Verengerung um 29%
12^h 02′	$CaCl_2$ 0,01 g		Erweiterung » 25 » (von kurzer Dauer)
12^h 30′		7 »	Keine dentliche Wirkung
12^h 32′		14 »	Verengerung um 33%

Versuch 12 (aus Protokoll 142).

24. X. 1919. Frosch (Rana temporaria), mit Ringer durchströmt.

Zeit	Injektion in die Durchströmungsflüssigkeit	Reizung des Sympathikus	Veränderung der Gefäßweite
4^h 28′		27 Stromeinheiten	Verengerung um 50%
4^h 34′	$CaCl_2$ 0,01 g		Erweiterung » 40 » (von kurzer Dauer)
4^h 36′		27 »	Verengerung um 16%

und daß nach Kalkvermehrung ein höherer Schwellenwert aufgesucht werden mußte (vgl. Versuchsbeispiel 13).

Versuch 13 (aus Protokoll 140).

Frosch (Rana temporaria), zur Durchströmung präpariert, Sympathikus-Beckengeflecht zur elektrischen Reizung freigelegt.

Zeit	Durchströmungsflüssigkeit	Reizung des Sympathikus	Veränderung der Gefäßweite
ab 4^h 30′	Normaler Ringer (mit 0,024% $CaCl_2$)		
5^h 02′		14 Stromeinheiten	Verengerung um 25%
ab 5^h 33′	Ringer mit 0,24% $CaCl_2$		
5^h 33′		14 »	Keine Wirkung
5^h 38′		16 »	» »
5^h 43′		19 »	» »
5^h 48′		27 »	» »
5^h 55′		40 »	Verengerung um 27%

Es seien hier auch die Versuche 14 und 15 einander gegenübergestellt, die einem möglichen Einwande begegnen, es könnte die Abschwächung oder das Ausbleiben der Vasokonstriktion bei der späteren elektrischen Reizung eher ein Ermüdungssymptom als die Folge der Vermehrung des $CaCl_2$-Gehaltes sein. Bei den Versuchen der Protokolle 134 und 135 ist dieser Möglichkeit Rechnung getragen worden. Unabhängig von der Reihenfolge der Reizungsversuche erwies sich das elektrische Reaktionsvermögen der Vasomotoren durch die jeweilige $CaCl_2$-Konzentration der Durchströmungsflüssigkeit beeinflußt. Die Unterschiede im Reaktionsvermögen der Gefäße, die sich in den angeführten Versuchsbeispielen bald in der Änderung der Reizschwelle, bald in der Änderung des Ausschlages bei gleicher Stromstärke zeigten, waren zwar in einzelnen anderen Fällen weniger auffallend, sie waren jedoch immer deutlich bemerkbar.

Versuch 14 (aus Protokoll 135).

Frosch (Rana temporaria), Sympathikusgeflecht präpariert.

Zeit	Durchströmungsflüssigkeit	Reizschwelle der Vasokonstriktoren
ab $10^h 52'$	Normaler Ringer (mit 0,024% $CaCl_2$)	
$11^h 20'$		Verengerung bei 11 Stromeinheiten
ab $11^h 32'$	Ringer mit 0,24% $CaCl_2$	
$12^h 00'$		Keine Wirkung durch 11 Stromeinheiten
$12^h 12'$		Verengerung erst bei 19 Stromeinheiten

Versuch 15 (aus Protokoll 134).

Frosch (Rana temporaria), Sympathikusgeflecht präpariert.

Zeit	Durchströmungsflüssigkeit	Reizschwelle der Vasokonstriktoren
ab $11^h 33'$	Ringer mit 0,24% $CaCl_2$	
$11^h 48'$		Durch 11 Stromeinheiten keine Verengerung
ab $11^h 56'$	Normaler Ringer	Durch 11 Stromeinheiten Verengerung um 38%

Versuche mit Calciumlaktat und Calciumformiat.

Zur Entscheidung, ob die Beeinflussung der Gefäße durch Veränderung der $CaCl_2$-Konzentration eine Funktion des Kations Ca oder des Anions Cl sei, wurden Versuche mit Calciumlaktat und Calciumformiat angestellt. Aus den Versuchen mit Calciumlaktat und Calciumformiat geht hervor, daß die unmittelbare Wirkung der Calciumsalze auf den Gefäßtonus eine Funktion des jeweiligen Anions sein muß; das Laktat und Formiat führen, im Gegensatz zur erweiternden Wirkung des Chlorids, eine Gefäßverengerung herbei (vgl. Versuch 16 und 17).

Versuch 16 (aus Protokoll 47).

25. V. 1914. Frosch, nach Läwen-Trendelenburg präpariert, mit Ringerscher Flüssigkeit durchströmt.

Zeit	Injektionen	Veränderung der Gefäßweite
$12^h 07'$	Supraren. synthet. 1:10 Mill.	Verengerung um 70 %
$5^h 02'$	Calc. lactic. 0,01 g	» » 22 »
$5^h 05'$	Supraren. synthet. 1:10 Mill.	» » 44,5 »

Versuch 17 (aus Protokoll 96).

28. VII. 1914. Frosch, nach Läwen-Trendelenburg präpariert, mit Ringerscher Flüssigkeit durchströmt.

Zeit	Injektionen	Veränderung der Gefäßweite
11h 25′	Supraren. synthet. 1 : 10 Mill.	Verengerung um 87 %
11h 50′	Calc. formic. 0,01 g	» » 8,3 »
11h 53′	Supraren. synthet. 1 : 10 Mill.	» » 21 »

Daß neben den Kationen auch die Anionen für den Ablauf von Organfunktionen bedeutsam sind, ist schon aus den Untersuchungen über die Abhängigkeit der Reaktionsfähigkeit des Froschherzens von Anionen hervorgegangen (Cook[1]), Franca[2]), Lussana[3]), Clark[4]), Sakai[5])), auch die Reizbarkeit des isolierten Froschherzens erwies sich in mancher Beziehung abhängig von der Anionenwirkung (Loeb[6]), Schwarz[7])).

Die Beeinflussung der Adrenalinempfindlichkeit muß hingegen als Wirkung des Kations gedeutet werden. Sie ist bei allen untersuchten Calciumsalzen zu beobachten gewesen, beim Laktat und Formiat zwar nicht so ausgesprochen wie beim Chlorid, was sich vielleicht aus dem relativ geringeren Ca-Gehalt des Moleküls jener Salze erklären läßt.

Analogien zu der hier sich offenbarenden physiologischen Bedeutsamkeit der Kationenkonzentration, speziell der Ca-Ionen, finden sich in den Ergebnissen der Untersuchungen Loebs am Froschmuskel.

Das Problem der Wirkung des Calciums auf die Gefäße selbst war schon früher Gegenstand von Untersuchungen; Chiari und Fröhlich[8]) erschlossen die Wichtigkeit der Kalksalze mittelbar daraus, daß während der Oxalsäurevergiftung mittels Adrenalin eine ungewöhnlich starke Hypertonie erzeugt werden konnte. Sie führten diese Erscheinung auf Kalkmangel in den Gefäßen zurück. Ihrer Deutung ist aber durch spätere Autoren widersprochen worden (Kretschmer[9]) und Schafir[10])). Jedenfalls war es notwendig, auch

1) Cook, American Journal of Physiologie 1909, Bd. 24, S. 263.
2) Franca, Arch. di Fisiol. 1909, Bd. 7, S. 609.
3) Lussana, Arch. internat. d. Physiol. 1911, Bd. 11, S. 11.
4) Clark, Journal of Physiologie 1913, Bd. 47, S. 661.
5) Sakai, Zeitschr. f. Biologie 1914, Bd. 64, S. 1.
6) Loeb, Amer. Journal of Physiologie 1902, Bd. 6, S. 411.
7) Schwarz, Pflügers Archiv 1907, Bd. 117, S. 161.
8) Chiari und Fröhlich, Arch. f. exper. Path. u. Pharm. 1910, S. 214.
9) Kretschmer, Ebenda 1910, Bd. 57, S. 438.
10) Schafir, Zeitschr. f. Biologie 1916, Bd. 66, S. 141.

auf einem **direkten** Wege Aufschluß über die Veränderung von Gefäßtonus und Gefäßerregbarkeit durch Kalksalze zu erlangen.

Über die gefäßerweiternde Wirkung des $CaCl_2$ in größerer Dosis liegt bereits eine Beobachtung von Rutkewitsch[1]) vor, der sich von dieser Erscheinung bei der Durchströmung von überlebenden Nieren überzeugen konnte.

Der Einfluß einer erhöhten Ca-Konzentration auf den Vasomotorenapparat ist auch von therapeutischer Bedeutung. Eine Anreicherung des Blutes mit Ca-Salz durch langdauernde Kalkzuführung per os wurde von dem Verfasser zur Bekämpfung einer eigenartigen paroxysmalen Lähmung (Myoplegia paroxysmalis congenita) mit Erfolg versucht. Da auf Grund gewisser pathologisch-physiologischer Untersuchungen die Annahme berechtigt erschien, daß die bei diesem Leiden auftretenden Lähmungsanfälle von einer als Konstitutionsanomalie bestehenden erhöhten Erregbarkeit des adrenalinempfindlichen Vasomotorenapparates der Muskelgefäße und einer dadurch bedingten arteriellen Ischämie der Muskulatur herrühren, wurde bei zwei mit paroxysmaler Lähmung behafteten Personen mehrere Monate hindurch eine Calciumkur durchgeführt. Daß sich daraufhin in beiden Fällen keinerlei Lähmungserscheinungen mehr zeigten, bei dem einen seit 1914 bis jetzt, bei dem anderen bis zu seinem Lebensende (Tod im Felde 1918), spricht für eine günstige Beeinflussung der spezifischen Disposition des Leidens[2]).

Es liegt nahe, Calcium in gleicher Weise auch bei anderen nachweislich auf Gefäßkrisen beruhenden Krankheiten (vasomotorischer Hemikranie usw.) und bei rein vasomotorisch bedingter allgemeiner Hypertónie des Kreislaufs anzuwenden.

Magnesiumchlorid.

Versuche mit $MgCl_2$ wurden in der Weise vorgenommen, daß der Durchströmungsflüssigkeit 1 ccm einer 1%igen $MgCl_2$-Lösung durch Injektion in die zuführende Kanüle zugesetzt wurde.

Das Magnesiumchlorid bewirkte unmittelbar ein Nachlassen des Gefäßtonus. Die Adrenalinreaktion war kurz nach der Injektion von $MgCl_2$ schwächer als vorher; der adrenalinempfindliche Apparat wurde durch Mg-Ionen also im gleichen Sinne beeinflußt wie durch Erhöhung der Calciumkonzentration, nur in geringerem Maße.

---

1) Rutkewitsch, Die Wirkung der Calcium- und Strontiumsalze auf das Herz und das Blutgefäßsystem. Pflügers Archiv 1900, Bd. 129, S. 487.

2) Albert K. E. Schmidt, Die Paroxysmale Lähmung. Verlag Julius Springer 1919.

Versuch 18 (aus Protokoll 46).

22. V. 1914. Frosch (Rana temporaria), nach Läwen-Trendelenburg präpariert, mit Ringerscher Flüssigkeit durchströmt.

Zeit	Injektion	Veränderung der Gefäßweite
12^h 15′	Supraren. synthet. 1:10 Mill.	Verengerung um 83%
12^h 39′	$MgCl_2$ 0,01 g	Erweiterung » 30 »
12^h 42′	Supraren. synthet. 1:10 Mill.	Verengerung » 62 »

Es besteht demnach hinsichtlich der Beeinflussung der Adrenalinempfindlichkeit für Calcium- und Magnesiumchlorid kein Antagonismus, wie es für die Narkosewirkung von Meltzer und Auer[1]) festgestellt wurde; vielmehr läßt sich das Verhalten der beiden Salze zu den Gefäßen eher in eine Parallele zu ihrer Wirkung auf den Froschmuskel setzen, die Loeb als gleichsinnig gefunden hat.

Daß Magnesiumsalze auch andere adrenalinempfindliche Apparate des Organismus unerregbarer machen, berichten Airila und Bardy[2]). Injektion von $MgSO_4$ unterdrückt die durch Adrenalin auszulösende experimentelle Glykosurie.

Kalium- und Natriumchlorid.

Die Versuche mit KCl und NaCl seien zusammen mitgeteilt, da sich bei ihnen hinsichtlich der Beeinflussung der Adrenalinempfindlichkeit ein deutlicher Antagonismus zeigte.

Versuch 19 (aus Protokoll 37).

15. V. 1914. Frosch, nach Läwen-Trendelenburg präpariert, mit Ringerscher Flüssigkeit durchströmt.

Zeit	Injektion	Veränderung der Gefäßweite
11^h 06′	Supraren. synthet. 1:6 Mill.	Verengerung um 76,9%
11^h 47′	KCl 0,01 g	» » 66 »
11^h 51′	Supraren. synthet. 1:6 Mill.	Erweiterung » 14 »
11^h 54′	» » 1:6 »	Verengerung » 10 »
12^h 43′	NaCl 0,01 g	» » 27 »
12^h 46′	Supraren. synthet. 1:6 Mill.	» » 37 »

Hinsichtlich des unmittelbaren Einflusses auf die Gefäße bestand zwischen KCl und NaCl kein Unterschied. Wurde in der Durch-

1) Meltzer und Auer, Americ. Journal of Physiol. Bd. 21, S. 400.

2) Airila und Bardy, Skand. Archiv für Physiol. 1915, Bd. 32, S. 246. Ref. im Zentralbl. f. Bioch.

strömungsflüssigkeit die KCl-Konzentration erhöht, so trat als primäre Wirkung auf den Gefäßtonus eine Verengerung ein. Das gleiche war der Fall, wenn die NaCl-Konzentration erhöht wurde. Auf die gefäßverengende Wirkung der Kaliumsalze haben Braun und Held[1]) schon hingewiesen.

Die Adrenalinempfindlichkeit jedoch beeinflussen KCl und NaCl in entgegengesetztem Sinne. Wenn der Salzgehalt der Ringerschen Flüssigkeit, deren Bestandteile sich in einem gegenseitigen Gleichgewicht halten, nach der Richtung des KCl verschoben wurde, so erwiesen sich vorher stark konstringierende Adrenalindosen wirkungslos oder führten sogar zu einer Erweiterung der Gefäße, wurde dagegen die NaCl-Konzentration erhöht, so erschien auf Adrenalin wieder eine stärkere Verengerung.

Auch hierfür enthält die Kationenreihe, die Loeb für die Auslösung von Muskelkontraktionen aufgestellt hat, eine Analogie, hinsichtlich dieser Wirkung auf den Muskel verhalten sich die K- und Na-Ionen nämlich gleichfalls antagonistisch.

Lithiumchlorid.

Versuch 20 (aus Protokoll 46).

22. V. 1914. Frosch, nach Läwen-Trendelenburg präpariert, mit Ringerscher Flüssigkeit durchströmt.

Zeit	Injektion	Veränderung der Gefäßweite
12h 15′	Supraren. synthet. 1 : 10 Mill.	Verengerung um 83%
12h 21′	LiCl 0,01 g	» » 50 »
12h 24′	Supraren. synthet. 1 : 10 Mill.	» » 33 »

Lithiumchlorid verengte die Gefäße mit Ausnahme von einem Versuch, bei dem sich Gefäßerweiterung einstellte; in dieser primären Wirkung steht es in einer Reihe mit den oben erwähnten Alkali- und Erdalkalichloriden.

In seiner Beeinflussung der Adrenalinerregbarkeit steht es dem KCl nahe; es vermag die Erregbarkeit des Präparates gegen Adrenalin herabzusetzen; doch schien es nach dieser Richtung nicht so intensiv zu wirken, wie erhöhte K-Konzentrationen. An manchen Präparaten mit ursprünglich hoher Adrenalinempfindlichkeit erwies sich eine einmalige Injektion von 0,01 g Lithiumchlorid mittleren und großen Adrenalindosen gegenüber als wirkungslos; nur bei Adrenalin-

1) Braun und Held, Pflügers Archiv 1903, Bd. 103, S. 276.

konzentrationen, die dem Schwellenwert nahe lagen, kam an solchen Präparaten die Herabsetzung der Empfindlichkeit durch LiCl zum Ausdruck.

Durchströmung mit modifizierter Ringerscher Flüssigkeit.

Abwechselnde Durchströmung desselben Präparates mit Ringerscher Flüssigkeit, deren einzelne Bestandteile der Reihe nach vermindert wurden oder fehlten, ergänzten die bisher mitgeteilten Ergebnisse.

Versuch 21 (aus Protokoll 24).

Frosch, nach Läwen-Trendelenburg präpariert und mit Lösung von verschiedenem Salzgehalt durchströmt.

Zeit	Durchströmungsflüssigkeit	Injektion	Veränderung der Gefäßweite
ab 12h 00′	Normaler Warmblüterringer (mit 0,9% NaCl)		
12h 35′		Supraren. synthet. 1 : 10 Mill.	Verengerung um 15 %
ab 12h 55′	Ringer ohne $CaCl_2$		
1h 15′		» » 1 : 10 »	» » 33,3 »
ab 1h 43′	Ringer ohne KCl		
1h 53′		» » 1 : 10 »	» » 42,7 »
2h 03′		» » 1 : 10 »	» » 66,6 »
ab 2h 20′	Ringer ohne $NaHCO_3$		
2h 30′		» » 1 : 10 »	» » 38 »
ab 2h 48′	Physiologische NaCl-Lösung 0,6%		
2h 58′		» » 1 : 10 »	» » 26 »
3h 02′		» » 1 : 10 »	Erweiterung » 8 »

In dem beigefügten Versuchsbeispiel 21 sehen wir zunächst als Folge des $CaCl_2$-Mangels eine Verstärkung der Adrenalinreaktion.

Nachdem in früher mitgeteilten Versuchen die Konzentrationserhöhung der Kaliumionen eine starke Beeinträchtigung der Adrenalinempfindlichkeit im Sinne einer Herabsetzung bedingt hatte, war von vornherein zu erwarten, daß nun eine Verminderung ihrer Konzentration in entgegengesetztem Sinne wirken müsse. Dies trifft in der Tat zu, wie Versuchsbeispiel 21 belegt. Es ist aber bemerkenswert, daß die durch vorangehenden $CaCl_2$-Mangel bewirkte Steigerung der Adrenalinempfindlichkeit beim Fehlen der Kaliumionen noch eine weitere Erhöhung erfuhr, obgleich zu dieser Zeit die Ca-Ionen wieder vorhanden waren; der erregbarkeitserhöhende Einfluß der Kalium-Ionenverminderung konnte also durch die Anwesenheit der Ca-Ionen nicht ausgeglichen werden.

Die Verminderung der Konzentration des Na-Ions ergab (wie bei Kalium) das Gegenstück der bereits beschriebenen Wirkung des vermehrten Natriumgehaltes. Wurde die Konzentration durch Weglassen von $NaHCO_3$ verringert, so sank die Adrenalinempfindlichkeit. Es könnte freilich in diesen Versuchen noch strittig sein, ob die Erregbarkeitsherabsetzung wirklich auf den geringeren Natriumgehalt zurückzuführen sei, oder nicht vielmehr auf die Ca- und K-Ionen, die nun wieder zugegen waren. Dies letztere Bedenken fällt weg im Hinblick auf die nächste Modifikation der Durchströmungsflüssigkeit. Während der Durchströmung mit 0,6%iger Kochsalzlösung schwand die Fähigkeit, auf Adrenalin mit Verengerung zu antworten, noch mehr, ja bei der Fortsetzung dieser Durchströmung löste Adrenalin schließlich Erweiterung aus. Ca- und K-Ionenwirkung kam hierfür nicht in Betracht, wohl aber noch die erregbarkeitsherabsetzende Wirkung der Natriumionenverminderung, denn außer durch den Mangel an $NaHCO_3$ unterschied sich diese letzte Durchströmungsflüssigkeit von den vorher durchgeleiteten durch den geringeren NaCl-Gehalt; dieser betrug bei den bis dahin durchgeleiteten Flüssigkeiten 0,9% (Rezept des Warmblüter-Ringers), in der physiologischen Kochsalzlösung jedoch nur noch 0,6%.

Pearce[1]) hat an Froschpräparaten, die vorher bei Durchströmung mit Tyrodelösung normale Adrenalinreaktion gezeigt hatten, bei nachheriger Durchleitung von physiologischer Kochsalzlösung gleichfalls eine Abschwächung oder Umkehr der Adrenalinempfindlichkeit beobachtet. Er hat sie aber in anderem Sinne gedeutet; er nahm an, die Aufhebung der Adrenalinempfindlichkeit beruhe auf dem Calciummangel der physiologischen Kochsalzlösung. Er zog daraus den indirekten Schluß, eine Erhöhung der Calciumkonzentration müsse die Erregbarkeit der Gefäße steigern. Diese Deutung der Ergebnisse von Pearce berücksichtigt aber nicht, daß der physiologischen Kochsalzlösung, abgesehen von Chlorcalcium, auch alle anderen Salze der Tyrodelösung bis auf Kochsalz fehlen. Der gleiche Einwand gilt für die Auffassung von Del Campo[2]), der einen analogen Einfluß des Wechsels von Tyrodelösung gegen physiologische Kochsalzlösung als Durchströmungsflüssigkeit auf die Erregbarkeit der Vasokonstriktorennerven fand und in Übereinstimmung mit Pearce die Verminderung

1) Pearce, Zeitschr. f. Biologie 1913, Bd. 62, S. 243.

2) Del Campo, Über die Vasomotoren der hinteren Extremitäten des Frosches und deren Erregbarkeitsverhältnisse. Ebenda Bd. 69, S. 87. — Derselbe, Untersuchungen zur Dynamik der Adrenalinwirkung auf die Gefäße des Kaninchenohrs. Ebenda Bd. 69, S. 111.

der Erregbarkeit in Kochsalzlösung auf den Kalkmangel schob. Meine eigenen Versuche mit isolierter Weglassung nur eines einzigen Salzes aus der Ringerlösung oder der Anreicherung mit einem einzelnen Bestandteil erweisen zur Genüge, daß die Deutung von Pearce und Del Campo nicht zutrifft. Calciummangel steigert, wie die mitgeteilten Versuche zeigen, die Adrenalinempfindlichkeit und die verengernde Wirkung der Nervenreizung. Eine Aufklärung der Ergebnisse von Pearce und Del Campo bringen dagegen die folgenden Versuche, welche die große Bedeutung erwiesen haben, die dem Fehlen der Hydroxylionen in der Kochsalzlösung für die Reaktionsfähigkeit der Gefäße zukommt.

Bedeutung der Hydroxylionen für die Gefäßerregbarkeit.

Es war zu untersuchen, wie es zu erklären sei, daß sich bei Durchströmung der Präparate mit physiologischer Kochsalzlösung eine so bedeutende Herabsetzung der Vasomotorenerregbarkeit einstellte. Daß der $CaCl_2$-Mangel hierfür nicht verantwortlich gemacht werden kann, durfte nach dem oben Mitgeteilten hinreichend erwiesen sein. Die Tatsache, daß die Natriumionen in der froschphysiologischen 0,6%igen Kochsalzlösung im Vergleich zur Ringerschen Flüssigkeit, die in meinen Versuchen zur Anwendung kam (0,9% NaCl), vermindert waren, konnte dagegen zur Erklärung jener Erregbarkeitsverminderung prinzipiell wohl herangezogen werden; hatte sich doch bei den Versuchen mit Variierung des Kochsalzgehaltes gezeigt, daß die Adrenalinempfindlichkeit der Natriumkonzentration der Durchströmungsflüssigkeit direkt proportional ist. Sollte nun aber einem doch immerhin relativ geringen Unterschied in der Na-Konzentration, wie er zwischen Ringerscher Flüssigkeit mit 0,9% NaCl und der für den Frosch isotonischen Kochsalzlösung von 0,6% besteht, ein so gewaltiger Unterschied der Vasomotorenerregbarkeit entsprechen? Das hier offenbar zutage liegende Mißverhältnis forderte zu weiterer Untersuchung der Frage auf.

Zur Aufklärung war es notwendig, Ringersche Lösungen zu prüfen, deren Kochsalzgehalt sich von dem der froschisotonischen Kochsalzlösung nicht unterschied, also Ringer mit 0,6%igem NaCl-Gehalt, sog. Froschringer. Mit solcher Lösung wurde z. B. die Durchströmung des im Versuch 22 bezeichneten Präparates eingeleitet.

Die Reizschwelle für Adrenalin lag bei dieser Durchströmungsflüssigkeit bei einer Verdünnung von 1 : 30 Mill. Bei Durchleitung von Ringerscher Lösung mit 0,9% NaCl stieg die Erregbarkeit etwas (Reizschwelle bei 1 : 40 Mill.). Als dann in der

Versuch 22 (aus Protokoll 144).

24. X. 1919. Frosch (Rana temporaria). Nach Läwen-Trendelenburg präpariert. Vasomotorenerregbarkeit bei Variation der Durchströmungsflüssigkeit.

Versuchsphase	Zeit	Durchströmungsflüssigkeit	Vasokonstriktorenerregbarkeit (Reizschwelle)	Vasodilatatorenerregbarkeit (Reizschwelle)
1	ab $10^h 15'$	Ringer mit 0,6% NaCl		
	$10^h 45'$		Adrenalin 1 : 30 Mill.	
2	ab $11^h 13'$	Ringer mit 0,9% NaCl		
	$11^h 37'$		» 1 : 40 »	
3	ab $11^h 50'$	Physiologische NaCl-Lösung (mit 0,6% NaCl)		
	$12^h 35'$			Adrenalin 1 : 30 Mill.
4	ab $12^h 45'$	Ringer mit 0,6% NaCl		
	$4^h 10'$		» 1 : 20 »	
5	ab $4^h 20'$	Ringer ohne $CaCl_2$		
	$4^h 43'$		» 1 : 40 »	» 1 : 50 »
	($4^h 50'$)			
6	ab $4^h 58'$	Ringer mit erhöhtem Ca-Gehalt (mit 0,24% $CaCl_2$)		
	$5^h 45'$		unter Adrenalin 1 : 1 Mill.	

Folge 0,6%ige Kochsalzlösung durchgeleitet wurde, war unter der Voraussetzung, daß die Erregbarkeitsstufe vom jeweiligen Na-Gehalt der Durchströmungsflüssigkeit abhängig sei, zu erwarten, daß die Reizschwelle wieder bei einem Wert aufgefunden wurde, der dem während der Durchströmung mit Ringer mit 0,6% beobachteten gleichkäme. Dies aber war nicht der Fall. Die Erregbarkeit der Vasokonstriktoren verschwand vielmehr so vollkommen, daß die Adrenalinwirkung sich nur noch an den Vasodilatatoren zeigen konnte, also zur Erweiterung führte. An die frühere Höhe, die sie in der Versuchsphase 1 innegehabt hatte, näherte sich die Erregbarkeitsschwelle erst wieder an, als nach einem weiteren Wechsel der Durchströmungsflüssigkeit wieder Ringer mit 0,6% NaCl durchgeleitet wurde. Der Na-Gehalt, der in den Versuchsphasen 1, 3 und 4 stets der gleiche gewesen war, kann also nicht die wesentliche Ursache für die bedeutende Erregbarkeitsverminderung in Phase 3 gewesen sein. Der Mangel an $CaCl_2$ in der physiologischen Kochsalzlösung kommt nach früheren Untersuchungen sowie auch nach den Ergebnissen der Ver-

suche in Phase 5 und 6 von Protokoll 144 erst recht nicht in Frage, da $CaCl_2$-Mangel ja gerade im Gegenteil erregbarkeitserhöhend wirkt. Der Mangel an Kaliumchlorid ist nach den mitgeteilten Versuchen gleichfalls als Ursache auszuschließen.

Somit führen die Überlegungen schon per exclusionem zu der Bedeutung des $NaHCO_3$. Daß dem Zusatz des alkalischen Salzes in der Tat die spezifische Wirkung auf die Adrenalinempfindlichkeit zukommt, zeigen die Versuche 23 und 24.

Versuch 23 und 24 (aus Protokoll 151 und 152).

Präparat 1. Frosch (Rana temporaria) am 30. X. 1919 präpariert.
» 2. » » » » 30. X. 1919 »

Präparat	Zeit	Durchströmungsflüssigkeit	Injektion in die Durchströmungsflüssigkeit	Veränderung der Gefäßweite
1	ab $9^h 50'$	Normaler Ringer		
	$10^h 20'$		Adrenalin 1 : 50 Mill.	Verengerung um 37%
	$10^h 30'$		» 1 : 100 »	Keine Wirkung
	ab $10^h 40'$	Ringer ohne $NaHCO_3$		
	$11^h 2'$		» 1 : 50 »	» »
			» 1 : 20 »	» »
2	ab $3^h 30'$	Normaler Ringer		
	$3^h 50'$		» 1 : 50 »	Verengerung um 13%
	$4^h 00'$		» 1 : 10 »	» » 77 »
	ab $4^h 10'$	Ringer ohne $NaHCO_3$		
	$5^h 00'$		» 1 : 50 »	Keine Wirkung
	$5^h 10'$		» 1 : 10 »	» »
	$5^h 16'$		» 1 : 1 »	» »

In beiden Versuchsbeispielen wurde die Gefäßerregbarkeit durch eine Ringersche Lösung, die bis auf den Mangel an $NaHCO_3$ die gleiche Zusammensetzung wie die zuvor durchgeleitete hatte, ganz erheblich herabgesetzt. Daß das $NaHCO_3$ tatsächlich für die Erregbarkeit der Gefäße unentbehrlich ist, bestätigte sich auch in mehreren anderen Versuchen (siehe auch Versuchsbeispiel 25 und 26) auf Seite 164.

Der Mangel an $NaHCO_3$ ist also auch die wesentliche Ursache für die spezifische Beeinflussung der Vasomotorenerregbarkeit durch physiologische Kochsalzlösung.

Nachdem die pharmakologische Analyse bis zu diesem Punkte gefördert war, entstand die weitere Frage, welcher Bestandteil des $NaHCO_3$ für die Erregbarkeitsänderung verantwortlich zu machen ist.

Die Untersuchung ergab, daß das Hydroxylion der wesentliche Faktor sein muß. Durch das Vorhandensein oder Fehlen

freier Hydroxylionen wird die Gefäßerregbarkeit in allererster Linie bestimmt.

Als Beispiel hierfür sei zunächst der Versuch 27 angeführt.

Versuch 25 und 26 (aus Protokoll 149 und 150).

Präparat 1. Frosch (Rana temporaria), am 28. X. 1919 präpariert.
» 2. » » » » 29. X. 1919 »

Präparat	Zeit	Durchströmungsflüssigkeit	Injektion in die Durchströmungsflüssigkeit	Veränderung der Gefäßweite
1	ab $4^h 30'$	Normaler Ringer (mit 0,6% NaCl)		
	$5^h 00'$		Adrenalin 1 : 40 Mill.	Verengerung um 20%
	ab $5^h 20'$	Derselbe Ringer ohne $NaHCO_3$		
	$5^h 35'$		» 1 : 40 »	Keine Wirkung
2	ab $10^h 00'$	Normaler Ringer (mit 0,6% NaCl)		
	$10^h 20'$		» 1 : 50 »	Verengerung um 20%
	ab $10^h 35'$	Derselbe Ringer ohne $NaHCO_3$		
	$10^h 55'$		» 1 : 50 »	Keine Wirkung
	$11^h 05'$		» 1 : 40 »	» »
	$11^h 13'$		» 1 : 10 »	» »

Versuch 27 (aus Protokoll 153).

Frosch (Rana temporaria) am 30. X. 1919 präpariert.

Versuchsphase	Zeit	Durchströmungsflüssigkeit	Injektion	Veränderung der Gefäßweite
1	ab $9^h 45'$	Normaler Ringer		
	$10^h 02'$		Adrenalin 1 : 50 Mill.	Verengerung um 45%
	ab $10^h 27'$	Normaler Ringer ohne $NaHCO_3$		
2	$10^h 42'$		» 1 : 50 »	Erweiterung » 22 »
	$10^h 50'$		» 1 : 10 »	Keine Wirkung
	$11^h 00'$		» 1 : 1 »	Verengerung um 50%
3	ab $11^h 10'$	Ringer ohne $NaHCO_3$ mit 2,5% $\frac{n}{100}$ NaOH		
	$11^h 40'$		» 1 : 50 »	» » 34 »

Die Erregbarkeit der Gefäßverengerer, die bei Durchleitung von normalem Ringer einem Schwellenwert von Adrenalin 1 : 50 Mill. entsprochen hatte, wurde durch die Abwesenheit von $NaHCO_3$ in Versuchsphase 2 ganz erheblich herabgesetzt. Adrenalin in einer

Konzentration von 1 : 50 Mill. erweiterte nunmehr die Gefäße, Adrenalin 1 : 10 Mill. blieb ohne Wirkung, erst mit dem 50fachen der in Versuchsphase 1 angewandten Adrenalinkonzentration gelang es, eine Verengerung auszulösen. Aber die Sachlage änderte sich, als in Versuchsphase 3 eine Lösung durchgeleitet wurde, die auf folgende Weise zusammengesetzt war: sie war nach dem üblichen, von Ringer angegebenen Rezept angesetzt, nur fehlte auch in ihr das $NaHCO_3$, dafür waren ihr jedoch Hydroxylionen durch Natronlauge zugefügt worden, und zwar in der Menge, die der titrimetrisch festgestellten Alkaleszenz der in Versuchsphase 1 verwendeten Ringerschen Lösung entsprach. Unter der Einwirkung einer derart zusammengesetzten Durchströmungsflüssigkeit stellte sich nach einiger Zeit (1/2 Stunde) wieder die frühere Gefäßerregbarkeit ein. Adrenalin 1 : 50 Mill. bewirkte wieder Verengerung.

Die Tatsache des Abhängigkeitsverhältnisses von der OH-Ionenkonzentration stellte sich in vielen Versuchen (32 mit positivem Er-

Versuch 28 (aus Protokoll 154).

Frosch (Rana temporaria) am 31. X. 1919 präpariert. Einfluß der OH-Ionen auf die Gefäßerregbarkeit.

OH-Ionen	Zeit	Durchströmungsflüssigkeit	Injektion	Veränderung der Gefäßweite
+	ab $3^h 45'$	Normaler Ringer		
	$4^h 00'$		Adrenalin 1 : 50 Mill.	Verengerung um 50%
—	ab $4^h 08'$	Physiologische Kochsalzlösung 0,6%		
	$4^h 35'$		» 1 : 50 »	Keine Wirkung
	$4^h 45'$		» 1 : 10 »	» »
+	ab $4^h 50'$	Physiologische Kochsalzlösung 0,6% mit 2,5% $\frac{n}{100}$ NaOH		
	$5^h 05'$		» 1 : 50 »	Verengerung um 34%
—	ab $5^h 15'$	Ringer ohne $NaHCO_3$		
	$5^h 35'$		» 1 : 50 »	Keine Wirkung
	$5^h 42'$		» 1 : 10 »	Verengerung um 32%
+	ab $5^h 05'$	Ringer ohne $NaHCO_3$ mit 2,5% $\frac{n}{100}$ NaOH		
	$6^h 10'$		» 1 : 50 »	» » 53 »
—	ab $6^h 33'$	Ringer ohne $NaHCO_3$ mit 0,25% $\frac{n}{100}$ H_2SO_4		
	$6^h 55'$		» 1 : 50 »	Keine Wirkung

Versuch 29 (aus Protokoll 155).

Frosch (Rana temporaria) am 24. XI. 1919 präpariert.

OH-Ionen	Zeit	Durchströmungsflüssigkeit	Injektion	Veränderung der Gefäßweite
+	ab $10^h 45'$	Normaler Ringer mit 0,6% NaCl		
	$11^h 23'$		Adrenalin 1 : 50 Mill.	Verengerung um 60%
—	ab $11^h 35'$	Ringer ohne $NaHCO_3$		
	$11^h 43'$		» 1 : 50 »	» » 25 »
	$12^h 03'$		» 1 : 50 »	Keine Wirkung
	$12^h 08'$		» 1 : 10 »	Verengerung um 33%
+	ab $12^h 15'$	Normaler Ringer mit 0,6% NaCl		
	$12^h 30'$		» 1 : 50 »	» » 17 »
	$3^h 50'$		» 1 : 50 »	» » 42 »
—	ab $3^h 57'$	Physiologische Kochsalzlösung 0,6%		
	$4^h 20'$		» 1 : 50 »	Keine Wirkung
	$4^h 25'$		» 1 : 10 »	Verengerung um 42%
+	ab $4^h 34'$	Physiologische Kochsalzlösung 0,6% mit 2,5% $\frac{n}{100}$ NaOH		
	$4^h 57'$		» 1 : 50 »	» » 36 »

gebnis) heraus. Es sei hier nur noch auf zwei weitere Protokolle aus Versuch 28 und 29 verwiesen. Der Grad der Gefäßerregbarkeit war stets abhängig von der Gegenwart der Hydroxylionen, wobei es keinen Unterschied machte, ob diese nun in $NaHCO_3$ oder Natronlauge zugefügt wurden. Auch während der Durchleitung von physiologischer Kochsalzlösung bleibt die normale Gefäßerregbarkeit bestehen, wenn nur dieser Lösung Hydroxylionen in einer der Alkaleszenz des normalen Ringer entsprechenden Menge zugefügt sind.

Das hier aufgedeckte Abhängigkeitsverhältnis zwischen der Adrenalinempfindlichkeit der Gefäße und der Anwesenheit von Hydroxylionen steht in Analogie zu der seit den Untersuchungen von Ringer und Groß bekannten Tatsache, daß auch das Herz zu seiner normalen Funktion einer gewissen Alkaleszenz in seiner Nährlösung bedarf.

Zum Schluß sei noch erwähnt, daß die Gefäßwirkung des Baryums nicht in gleicher Weise von der Hydroxylionenkonzentration abhängig ist, wie dies für die Adrenalinwirkung gezeigt werden konnte (vgl. Versuchsbeispiel 30). Es sei dabei auch an das erinnert, was oben bereits über eine gewisse Unabhängigkeit der Baryum-

Versuch 30 (aus Protokoll 145).

Frosch (Rana temporaria) am 25. X. 1919 präpariert.

Zeit	Durchströmungs-flüssigkeit	Gefäßverengerung durch	Gefäßerweiterung durch
ab 10^h 01′	Ringer (mit 0,6% NaCl)		
10^h 45′		Adrenalin 1 : 55 Mill. (um 19%)	
11^h 10′		Baryumchlorid 0,01 g (um 97%)	
ab 11^h 20′	Ringer ohne $CaCl_2$		
11^h 55′		Adrenalin 1 : 200 Mill. (um 30%)	
12^h 02′		Baryumchlorid 0,01 g (um 40%)	
ab 12^h 15′	0,6%ige NaCl-Lösung (Physiologische Kochsalzlösung)		
12^h 30′			Adrenalin 1 : 50 Mill. (um 37%)
12^h 40′		Baryumchlorid 0,01 g (um 91%)	

wirkung von der $CaCl_2$-Konzentration gesagt wurde. Es spricht auch dieser Befund im Sinne der Annahme, daß die Baryumwirkung einen anderen Angriffspunkt hat, als die des Adrenalins.

Der Befund, daß zwischen der Vasomotorenerregbarkeit und den Hydroxylionen ein enges Abhängigkeitsverhältnis besteht, ist ein weiterer Beleg für die Überlegenheit der Ringerschen Lösung vor der noch immer so viel angewandten physiologischen NaCl-Lösung bei der Infusion. Bei Kochsalzinfusionen gelegentlich unterlaufende üble Zufälle und Mißerfolge können demnach zum Teil auf das Unerregbarwerden der Vasomotoren aus Mangel an Hydroxylionen zurückgeführt werden, und würden sich bei Anwendung von Infusionslösung mit optimaler Askaleszenz vermeiden lassen.

Wir wollen noch kurz die Frage erörtern, was sich aus den mitgeteilten Versuchen für unsere hypothetischen Vorstellungen über den Angriffspunkt des Adrenalins in der Gefäßwand ergibt. Der Befund, daß Calciumionen und Hydroxylionen in der Ringerlösung die Erregbarkeit für die Adrenalinwirkung und für die Nervenreizung entscheidend beeinflussen, die Erregbarkeit für die Wirkung der Baryumionen aber nicht verändern, beweist zunächst die Verschieden-

heit der Angriffspunkte der Adrenalin- und Barytwirkung und spricht damit gegen die von einzelnen Autoren noch festgehaltene Meinung von einer direkten Muskelwirkung des Adrenalins. Denn ob man die Baryumionen für direkte Muskelgifte hält oder auch für sie einen Angriffspunkt in den zwischen Nerv und Muskel gelegenen Gebilden vermutet, jedenfalls muß dieser Angriffspunkt der Barytwirkung peripherer gelegen sein, als der für das Adrenalin, von dem er sich auch in unseren Versuchen verschieden verhält. Andererseits muß dem Adrenalin nach allen vorliegenden Beobachtungen[1]) ein Angriffspunkt zugeschrieben werden, der peripher von den eigentlichen noch der Degeneration zugänglichen Nervenendigungen liegt, aber doch wohl noch zum Nervenendapparat im weiteren Sinne gehört: die sog. neuromuskuläre Zwischensubstanz (Langley).

Zahlreiche Beobachtungen sprechen dafür, daß durch das Adrenalin nicht bloß die rezeptorische Zwischensubstanz der vasokonstriktorischen Nerven im Sinne einer Erregung beeinflußt wird, sondern auch die der vasodilatatorischen Nerven; nur ist der verengernde Apparat unter normalen Bedingungen ungleich leichter und schon durch geringere Konzentrationen der Adrenalinerregung zugänglich, als der erweiternde. Diese Auffassung erklärt auch zwanglos das Phänomen der »Umkehr«, das in meinen Versuchen bei den Veränderungen des Ionenmilieus häufig zur Beobachtung kam. Näheres über die Deutung der »Umkehr«, auf Grund dieser Auffassung findet man in neueren Arbeiten der Asherschen Schule (Pearce[2]) und insbesondere Streuli[3]) nach Versuchen an der Harnblase) erörtert. Nach einer Kritik anderer Erklärungsversuche gelangen diese Autoren zu einer Deutung, die sich völlig mit der Annahme eines doppelten Angriffspunktes des Adrenalins an beiden Zwischensubstanzen deckt, welche Ogawa[4]) auf Veranlassung von Gottlieb schon einige Jahre vorher für die Gefäßwirkungen des Adrenalins begründet hat. Die »dualistische Theorie« Ashers nimmt auch für die Harnblase Einwirkungen des Adrenalins auf den fördernden und auf den hemmenden Apparat an; beide Zwischensubstanzen werden von Adrenalin erregt, die der fördernden Nerven aber schon durch kleinste Dosen, die der hemmenden erst durch größere. Ogawa schrieb 1912 zu seiner Deutung: »Alle Beobachtungen werden durch die Annahme

1) Vgl. darüber Meyer-Gottlieb, »Experimentelle Pharmakologie« S. 314, 4. Auflage.

2) Pearce, Zeitschr. f. Biologie 1913, Bd. 62, S. 292.

3) Streuli, Ebenda 1916, Bd. 66, S. 167.

4) Ogawa, Arch. f. exper. Path. u. Pharm. 1912, Bd. 67, S. 89.

verständlich, daß das Adrenalin gleichzeitig die rezeptiven Substanzen der Vasokonstriktoren und der Vasodilatatoren in Erregungszustand versetzt. Bei hoher Konzentration des Adrenalins überwiegt immer die Erregung der verengernden Apparate. Bei Anwendung bestimmter Konzentrationen dagegen gewinnt die Erregung der Dilatatoren nach länger dauernder Einwirkung des Reizes die Oberhand und führt zu Erweiterung.« Danach wäre anzunehmen, daß eine Anreicherung mit Kalkionen und eine Herabsetzung der Hydroylionen die Erregbarkeit der Zwischensubstanz in den Endapparaten der Vasokonstriktoren leichter herabsetzt und aufhebt als die Erregbarkeit des entsprechenden Adrenalinangriffspunktes in den Endapparaten der gefäßerweiternden Nerven.

Zusammenfassung.

1. Bei Durchströmung überlebender Gefäße mit Ringerscher Lösung bewirkt Erhöhung der Ca-Ionenkonzentration durch Injektion von $CaCl_2$ oder durch Zusatz von $CaCl_2$ zur normalen Ringerlösung in der überwiegenden Mehrzahl der Versuche Erschlaffung der Gefäßwände (Erweiterung des durchströmten Gebietes).

Als konstante Wirkung der Vermehrung von Ca-Ionen läßt sich eine Abnahme der Adrenalinempfindlichkeit des gefäßverengernden Apparates nachweisen. Ebenso wird die faradische Reizung der die Hinterextremitäten des Frosches versorgenden Sympathikusfasern am Läwen-Trendelenburgschen Präparate während der Einwirkung einer Ringerlösung mit erhöhtem Ca-Gehalt weniger wirksam. Die Empfindlichkeit für die gefäßverengernde Wirkung der Barytsalze wird dagegen durch Erhöhung der Ca-Konzentration nicht verändert.

2. Sowohl Erhöhung des NaCl- als des KCl-Gehaltes der Ringerlösung bewirken Verengerung der Gefäße. Die Adrenalinempfindlichkeit wird dagegen von Na- und K-Ionen im entgegengesetzten Sinne beeinflußt, durch Steigerung des Na-Ionengehalts wird sie erhöht, durch Vermehrung des K-Ionengehalts wird die Adrenalinempfindlichkeit der verengernden Apparate herabgesetzt, ja es kann sogar zur Umkehr des Adrenalineffektes kommen.

3. Nebenbei wurde festgestellt, daß Zusatz von Magnesiumsalz die Gefäße wie die Zunahme der Ca-Konzentration erweitert, die Adrenalinempfindlichkeit aber nur in geringerem Grade verändert. Lithiumsalz wirkt wie Zusatz von KCl, in der Ringerschen Lösung aber schwächer wie dieser.

4. Wegfall der einzelnen Bestandteile der Ringerschen Lösung wirkt auf die Vasomotorenempfindlichkeit im entgegengesetzten Sinne

wie die Vermehrung dieser Bestandteile durch Zusatz. Dementsprechend führt Durchströmung mit Ringerscher Lösung ohne $CaCl_2$ zu einer Steigerung der Adrenalinempfindlichkeit des Präparates. Auch Durchströmung mit Ringerlösung ohne KCl steigert die Adrenalinempfindlichkeit, Herabsetzung der Na-Ionenkonzentration von 0,9% auf 0,6% vermindert sie deutlich.

5. Der stärkste Einfluß auf die Vasomotorenerregbarkeit und Adrenalinempfindlichkeit kommt dem Gehalt an OH-Ionen in der Ringerschen Lösung zu. Darin liegt die Bedeutung des Gehaltes der Ringerschen Lösung an $NaHCO_3$ für die Erhaltung der Vasomotorenerregbarkeit der durchströmten Gefäße. Das $NaHCO_3$ kann in dieser Beziehung durch NaOH in titrimetrisch entsprechender Menge gleichwertig ersetzt werden. Die Empfindlichkeit der Gefäße für die verengernde Wirkung der Barytsalze wird dagegen durch die Gegenwart von OH-Ionen nicht merklich verändert.

Heidelberg, September 1920.

IX.

Aus dem Institut für Pharmakologie und physiologische Chemie
zu Rostock.

Tetanie nach Entfernung der Epithelkörperchen und Calciummangel im Blute.

Von
Paul Trendelenburg und **Walther Goebel.**

(Mit 9 Kurven im Text.)

---

1. Einleitung.

Die Anschauungen über die Natur der bei Ausfall der Epithelkörperchen im Körper auftretenden und die tetanischen Erscheinungen bewirkenden Veränderungen gehen noch weit auseinander. Denn der durch zahlreiche experimentelle und klinische Beobachtungen sehr gut gestützten Theorie, daß die tetanischen Erscheinungen nach Epithelkörperchenentfernung durch ein starkes Absinken des Gehaltes der Gewebe und des Blutes an Calcium verursacht seien, steht eine ganze Reihe anderer Theorien gegenüber, die die tetanischen Erscheinungen auf eine nach der Herausnahme der Drüsen einsetzende Anstauung von Giften beziehen.

Wie weit die Ansichten über die Art dieses angeblichen Tetaniegiftes voneinander abweichen, sei an einer kurzen Übersicht über die verschiedenen Toxintheorien, an denen bis in die letzte Zeit hinein gearbeitet wurde und zum Teil noch jetzt gearbeitet wird, gezeigt.

Einige dieser Toxintheorien können als experimentell widerlegt betrachtet werden. So die hauptsächlich von Wiener[1]) verfochtene Annahme, daß nach Entfernung der Epithelkörperchen ein Toxin mit Antigencharakter im Blute auftrete und die Tetanie bewirke.

---

1) H. Wiener, Über die Art der Funktion der Epithelkörperchen. Archiv für die gesamte Physiologie 1910, Bd. 136, S. 107.

Denn Biedl[1]) konnte die Angaben, daß das Serum tetanisch gemachter Tiere aktiv oder passiv immunisierende Eigenschaften habe, nicht bestätigen.

Von zahlreichen Untersuchern wurde gefunden, daß der Harn tetanischer Tiere auffallend reich an Ammoniak und Karbaminsäure ist. Carlson und Jacobson[2]) analysierten das Blut nach Nebenschilddrüsenentfernung auf Ammoniak, und fanden in ihrer ersten Arbeit Ammoniakkonzentrationen, die nicht wesentlich von den Ammoniakkonzentrationen abwichen, die bei Tieren nach der intravenösen Injektion krampferregender Ammoniumsalzmengen von ihnen nachgewiesen wurden. Doch erwies sich der Schluß, daß die tetanischen Krämpfe Ammoniakkrämpfe seien, als falsch.

Weder Albertoni[3]) noch Greenwald[4]) und Medwedew[5]) konnten bei nebenschilddrüsenlosen, tetanischen Tieren eine Steigerung des Ammoniakgehaltes des Blutes über physiologische Konzentrationen hinaus auffinden und in einer zweiten Arbeit berichtigten Carlson und Jacobson[6]) ihre früheren Angaben: bei Verwendung einwandfreier analytischer Methoden hält sich der Ammoniakgehalt des Blutes während der Tetanie in normalen Grenzen und er bleibt weit unter den Ammoniakkonzentrationen, die bei Vergiftung mit Ammoniumsalzen im Stadium der Krämpfe vorhanden sind. Greenwald z. B. fand bei tetanischen Hunden 0,54—0,86 mg Ammoniak in 100 g Blut, während nach Biedl und Winterberg[7]), Bang[8]),

1) A. Biedl, Innere Sekretion. 2. Aufl., Bd. I, S. 118.

2) A. J. Carlson und C. Jacobson, The depression of the ammonia-destroying power of the liver after complete thyroidectomy. Americ. Journ. of Physiology 1909—10, Bd. 25, S. 403. — Cl. Jacobson, The concentration of ammonia in the blood of dogs and cats necessary to produce ammonia tetany. Ebenda 1910, Bd. 26, S. 407.

3) P. Albertoni, Recherches sur les modifications du sang consecutives à l'exstirpation de l'appareil thyro-parathyroidien. Archives internat. de Physiol. 1912, Bd. 11, S. 29.

4) J. Greenwald, The effect of parathyroidectomy upon metabolism. Americ. Journal of Physiol. 1911, Bd. 28, S. 103.

5) A. Medwedew, Über Desamidierungsvorgänge im Blute normaler und schilddrüsenloser Tiere. Zeitschr. f. physiol. Chemie 1911, Bd. 72, S. 410.

6) A. J Carlson und C. Jacobson, Further studies on the nature of parathyroidectomy. Americ. Journal of Physiol. 1911, Bd. 28, S. 135. — C. Jacobson, The rate of disappearence of ammonia from the blood in normal and thyroidectomised animals. Journal of biolog. Chemistry 1914, Bd. 18, S. 133.

7) A. Biedl und H. Winterberg, Beiträge zur Lehre von der ammoniakentgiftenden Funktion der Leber. Arch. f. d. ges. Physiologie 1902, Bd. 88, S. 140.

8) I. Bang, Untersuchungen über den Reststickstoff des Blutes. Biochem. Zeitschr. 1916, Bd. 72, S. 139.

Henriques und Christiansen[1]) und Magnus[2]) Ammoniakkrämpfe erst dann auftreten, wenn der Ammoniakgehalt im Blut auf $2^3/_4$ bis 8 mg pro 100 ccm Blut angestiegen ist. Weiter konnte festgestellt werden, daß die Ammoniakkrämpfe durch Calciumsalze viel weniger günstig beeinflußt werden wie die tetanischen Krämpfe nach Epithelkörperchenentfernung und daß nach der Injektion von Ammoniumsalz bei tetanischen Tieren zunächst statt einer Verstärkung der Krämpfe, wie bei normalen Tieren stets eine beruhigende Wirkung zu beobachten ist.

Wie Ammoniak kommt auch Karbaminsäure, die nach Frouin[3]) die Tetanie nach Epithelkörperchenentfernung auslösen soll, als Tetaniegift nicht in Frage, nachdem Hawk[4]) nachgewiesen hat, daß die Karbaminsäure entgegen den früheren Angaben von verschwindend geringer Giftigkeit ist.

Die Zunahme des Ammoniaks und der Karbaminsäure im Harn tetanischer Tiere erklärt sich ungezwungen als Folge der während der Krämpfe sich einstellenden Azidose.

Bevor die Krämpfe einsetzen, ist nach Wilson[5]) und seinen Mitarbeitern beim parathyreopriven Hunde die Ammoniak- und Säureabgabe in den Harn stark vermindert: die Epithelkörperchenentfernung führt nach ihnen zu einer Störung des Gleichgewichtes der fixen Basen und Säuren im Sinne eines Überwiegens der ersteren. Für das Bestehen einer derartigen Störung sprachen weiter der häufig erhöhte Wert für die Barcroftsche Konstante, die erhöhte Alkaleszenz des entgasten Blutes, sowie die beruhigende Wirkung, die intravenöse Säureinjektionen auf die tetanischen Erscheinungen hatten. Nach Wilson, dessen Versuche von anderer Seite noch nicht nachgeprüft wurden, bewirkt also die Epithelkörperchenentfernung die gleiche Störung des

1) V. Henriques und E. Christiansen, Untersuchungen über die Ammoniakmenge im Blute. Biochem. Zeitschr. 1916, Bd. 78, S. 165.

2) R. Magnus, G. B. Sorgdrager und W. Storm van Leeuwen, Über die Undurchlässigkeit der Lunge für Ammoniak. Archiv f. d. ges. Physiologie 1914, Bd. 155, S. 275.

3) A. Frouin, Zitiert nach Biedl, a. a. O.

4) P. B. Hawk, On a series of feeding and injection experiments following the establishment of the Eck fistula in dogs. American Journal of Physiol. 1908, Bd. 21, S. 259.

5) D. W. Wilson, Th. Stearns und J. H. Janney, The effect of acid administration on parathyroid tetany. Journal of biolog. Chemistry 1915, Bd. 21, S. 269. — D. W. Wilson, Th. Stearns und M. De G. Turlow, The acid-base equilibrium in the blood after parathyroidectomy. Ebenda 1915, Bd. 23, S. 89. — W. D. Wilson, Th. Stearns und J. H. Janney, The excretion of acids and ammonia after parathyroidectomy. Ebenda 1915, Bd. 23, S. 123.

Basen-Säurengleichgewichtes, wie sie nach neueren englischen Arbeiten bei starkem Sauerstoffmangel und im Shock zu beobachten ist.

Die Vergiftung durch Mutterkorn bewirkt bekanntlich unter anderen Erscheinungen nicht selten Tetanie. Biedl[1]) versuchte mit einer der aus dem Mutterkorn isolierten wirksamen Basen, dem Imidazolyläthylamin, das, durch Kohlensäureabspaltung aus Histidin entstanden, um so mehr als toxisches Eiweißabbauprodukt bei Tetanie in Frage kommen könnte, als es von Koch[2]) unter sechs parathyreopriven Hunden dreimal im Harne nachgewiesen werden konnte, durch chronische Vergiftung bei Katzen eine Tetanie zu erzeugen. Biedl gibt an, daß er eine erhöhte Erregbarkeit peripherer Nervenstämme, fibrilläre Zuckungen in einzelnen Muskeln und das bei parathyreopriver Tetanie typische Pfotenschütteln auftreten sah. Doch hält er die Zahl der Versuche für zu gering, um aus ihnen bindende Schlüsse zu ziehen.

Außer Imidazolyläthylamin isolierte Koch[3]) aus dem Harn der tetanischen Hunde regelmäßig in erheblicher Menge Methylguanidin und andere Guanidinbasen in geringerer Menge, sowie Methylzyanamid. Nach Paton[4]) und seinen Mitarbeitern gleichen die Erscheinungen nach Guanidinvergiftung sehr denen nach Epithelkörperchenentfernung (motorische Übererregtheit, Hypoglykämie, Steigerung des Harnammoniaks, Verminderung der Säureausscheidung, verminderte Erregbarkeit des Vagus, antagonistische Wirkung von Calciumsalzen) (vgl. Burns und Watson[5]) und Watanabe[6])). Sie glauben in den Guanidinbasen die tetanieerzeugenden Gifte gefunden zu haben.

Koch[7]) selbst hingegen nimmt an, daß die Anstauung von Methylzyanamid, das er neben den genannten Basen aus dem Harne

---

1) A. Biedl, Innere Sekretion. 2. Aufl.

2) W. F. Koch, Toxic bases in the urine of parathyroidectomised dogs. Journal of biolog Chemistry 1913, Bd. 15, S. 43.

3) Derselbe, On the occurrence of methyl-guanidine in the urine of parathyroidectomised animals. Ebenda 1912, Bd. 12, S. 312 und Journ. of labor. and clinic. med. 1. nach Malys Jahresberichten 1916, Bd. 46, S. 261.

4) Noel Paton nach D. Burns und A. McL. Watson, The effect of thyro-parathyroidectomy on the heart and circulation. Journ. of Physiol. 1918, Bd. 52, S. 88. Die Originalarbeiten von Paton und Watanabe waren uns nicht zugänglich.

5) D. Burns und A. McL. Watson, a. a. O.

6) C. K. Watanabe, Journ. of biolog. Chem. 1917, Bd. 33, S. 253; 1918, Bd. 34, S. 51, 55, 73. Zitiert nach M. Guggenheim, Die proteinogenen Amine, Berlin 1920, S. 167.

7) W. F. Koch, Journal of labor. and clinic. Med. 1. Zitiert nach Malys Jahresberichten 1916, Bd. 46, S. 261.

nebenschilddrüsenloser Hunde isolieren konnte und das nach ihm bei der Injektion alle Erscheinungen der Tetanie auslösen soll, nach Nebenschilddrüsenentfernung diese herbeiführe.

Die neueste Gifttheorie stellte schließlich Uhlenhuth[1]) auf. Bei den Larven von Salamandern läßt sich bis zu einem gewissen Stadium der Entwicklung, nämlich bis zu der Zeit, in der sich aus den Kiemenanlagen die Epithelkörperchen ausbilden, durch Fütterung mit Kalbsthymusdrüse eine schwere, langanhaltende »Tetanie« erzeugen, die verschwindet, sobald die Epithelkörperchen sich entwickeln. Auf Grund dieser Versuche kommt Uhlenhuth zu der Anschauung, daß die Thymusdrüse ein tetanieerzeugendes Gift produziere und daß die Nebenschilddrüsen die Funktion haben, dies Gift unbekannter Art dauernd zu binden oder zu zerstören. Dieser Theorie widersprechen jedoch die Versuchsergebnisse Honeymans[2]), der bei Meerschweinchen nach Thymektomie und folgender Nebenschilddrüsenentfernung das unveränderte Auftreten tetanischer Erscheinungen beobachtete.

Unsere Versuche beschäftigten sich nicht mit den experimentellen Grundlagen der verschiedenen Toxintheorien, sondern sie hatten das Ziel, festzustellen, ob die Theorie, die dem Calciumgehalt des Blutes und der Gewebe die führende Rolle bei dem Zustandekommen der Tetanie bei Nebenschilddrüsenausfall zuschreibt, zu Recht besteht.

Diese Theorie ging bekanntlich von den Versuchen von Sabbatani und Roncoroni[3]) aus. Diese Autoren stellten fest, daß die Erregbarkeit der Großhirnrinde durch lokales Bespülen mit Calciumsalzlösungen herabgesetzt, durch Aufbringen calciumentziehender Lösungen wie Natriumzitrat- und -oxalatlösungen stark gesteigert werden kann. Diese Versuche veranlaßten Czerny, durch Quest[4]) Calciumanalysen bei Kindern, die an Tetanie verstorben waren, vornehmen zu lassen. Quest fand, daß die Gehirne von drei Tetaniekindern erheblich weniger Calcium enthielten, als die Gehirne gleich alter, nicht tetanischer Kinder. Aber als Cohn[5]) denselben Vergleich

---

1) E. Uhlenhuth, The antagonism between thymus and parathyroid glands. Journ. of general Physiol. 1918, Bd. 1, S. 23. — Derselbe, Further proof of the existence of a specific tetany-producing substance in the thymus gland. Ebenda, S. 33. Nach Abdruck in: Studies from the Rockefeller Institute 1920, Bd. 32, S. 37 und 40.

2) T. J. Honeyman, The thymus and tetany. Journal of Physiol. 1919, Bd. 53, S. 207.

3) Sabbatani und Roncoroni, zitiert nach MacCallum und Voegtlin.

4) R. Quest, Über den Kalkgehalt des Säuglingsgehirnes und seine Bedeutung. Jahrbuch für Kinderheilkunde 1905, Bd. 61, S. 10.

5) M. Cohn, Kalk, Phosphor und Stickstoff im Kindergehirn. Deutsche medizin. Wochenschr. 1907, Bd. 33, S. 1987.

zwischen dem Calciumgehalt von ihm analysierter Gehirne normaler und tetanischer Kinder zog, erkannte er, daß weder seine, noch Quests bei Tetaniekindern gefundenen Calciumwerte regelmäßig oder wesentlich niedrigere waren, als die Calciumwerte bei gleich alten, nicht tetanisch gewesenen Kindern. Auch Aschenheim[1]) vermißte bei tetanischen Kindern nach dem Tode eine einwandfreie Verminderung des absoluten Calciumgehaltes des Gehirns.

Ebensowenig wie diese Analysen an kindlichen Gehirnen brachten weitere Analysen an den Gehirnen von Tieren, die durch Herausnahme der Nebenschilddrüsen tetanisch gemacht worden waren, eine völlig eindeutige Antwort auf die Frage, ob bei der Tetanie das Gehirn an Calcium verarmt. Mac Callum und Voegtlin[2]) waren in ihrer großen experimentellen Arbeit hauptsächlich auf Grund der antagonistischen Wirkung injizierter Calciumsalze auf die tetanischen Erscheinungen zu der Überzeugung gekommen, daß bei Tetanie eine Verarmung der Gewebe an Calcium vorliege. Sie analysierten also die Gehirne ihrer tetanisch gemachten Hunde auf Calcium und fanden tatsächlich einen weit geringeren Gehalt als bei normalen Hunden (0,049 g gegen 0,079 g im Durchschnitt auf 100 g Trockensubstanz). Aschenheim konnte bei Verarbeitung von je zwei Gehirnen tetanischer und normaler Hunde dies Ergebnis bestätigen, er erhielt fast die gleichen Durchschnittszahlen. Aber auf der anderen Seite vermißten Cooke[3]) und Parhon[4]) diese Differenz. Ersterer gibt an, in 100 g getrocknetem Gehirn nebenschilddrüsenloser, tetanischer Hunde 0,028 und 0,029 g Ca, dagegen in 100 g Gehirn normaler Hunde 0,020, 0,059 und 0,020 g Ca gefunden zu haben. Parhon analysierte mit seinen Mitarbeitern die Gehirne von 4 normalen und 4 nebenschilddrüsenlosen, tetanischen Hunden. Er vermißte eine Kalkverarmung des Gehirnes tetanischer Tiere: der Durchschnittswert für normale Tiere lag bei 0,023 g Ca und für tetanische Tiere bei 0,037 g Ca pro 100 g Gehirn.

Aus diesen analytischen Befunden müssen wir also schließen, daß bei Tetanie der Kinder und bei Tetanie nach Nebenschilddrüsen-

1) E. Aschenheim, Über den Aschegehalt im Gehirn- Spasmophiler. Monatsschr. für Kinderheilkunde 1910, Bd. 9, S. 366.

2) W. G. MacCallum und C. Voegtlin, On the relation of tetany to the parathyroid glands and to calcium metabolism. Journ. of experiment. Medec. 1908, Bd. 11, S. 118.

3) J. V. Cooke, The excretion of calcium and magnesium after parathyroidectomy. Ebenda 1909, Bd. 12, S. 45.

4) Parhon, Dumitresco und Nissipesco, Recherches sur la teneur en calcium des centres nerveux des animaux thyroparathyroidectomisés. Comptes rendues de la Soc. de Biol. 1909, Bd. 66, S. 792.

entfernung keineswegs regelmäßig eine Calciumverarmung des Gehirns vorliegt.

Die Tatsache, daß bei Tetanie der Kalkgehalt des Gehirns ein normaler sein kann, schließt aber keineswegs die Möglichkeit aus daß doch Calciummangel die Ursache der Tetanie ist. Denn aus zahlreichen Beobachtungen ist bekannt, daß für die Funktion der Organe in erster Linie nicht der Alkali- und Erdalkaligehalt der Zellen, sondern der der umgebenden Flüssigkeit bestimmend ist. Ob die Theorie, die dem Calciummangel bei Tetanie eine ursächliche Bedeutung zuschreibt, zu Recht besteht, läßt sich kaum durch Analysen des in seiner Funktion gestörten Organes, eher dagegen durch Analysen der Blutflüssigkeit entscheiden.

Bisher wurde das Blut bei parathyreogener Tetanie nur sehr selten untersucht. Nach MacCallum und Voegtlin sprechen die analytischen Daten eindeutig für die Richtigkeit ihrer Theorie. Nach ihnen ist im normalen Hundeblut (3 Tiere) 0,012—0,014 g Ca pro 100 ccm, im Blute der durch Nebenschilddrüsenherausnahme tetanisch gemachten Hunde (5 Tiere) dagegen nur 0,0046—0,0065 g Ca pro 100 ccm enthalten. Neurath[1]) fand bei einem chronisch an Tetanie erkrankten Hunde 0,0039 g gegen 0,0048 g Ca in 100 g normalem Hundeblut. Bei Neurath ist die Differenz also viel geringer als bei MacCallum und Voegtlin, nach denen der Calciumgehalt des Blutes der tetanischen Tiere durchschnittlich nur 41% des bei normalen Tieren gefundenen Durchschnittswertes ausmacht.

Wir haben in den folgenden Versuchen davon Abstand genommen, den bei Tetanie etwa vorhandenen Calciummangel des Blutes durch chemische Analyse nachzuweisen, sondern wir bedienten uns zum Nachweis des Kalkdefizits in der Blutflüssigkeit einer physiologischen Methode. Mit der chemischen Analyse durch Veraschung des Serums und Wägung oder Titration einer dargestellten Calciumverbindung messen wir nicht die ursprünglich im Serum vorhanden gewesene Calciumionenkonzentration, sondern die Summe der Calciumatome, die teils in Form abdissoziierter Calciumionen, teils aber in Form von Molekülen oder komplexen Ionen, also nicht als Calciumionen vorhanden waren. Für die Funktionen der Organe, auch des Zentralnervensystems, ist aber, wie erwähnt, die Calciumionenkonzentration entscheidend. Es schien uns möglich, daß bei der Tetanie nur eine Überführung von Calciumionen in den entionisierten Zustand

1) R. Neurath, Über die Bedeutung der Kalksalze für den Organismus des Kindes unter physiologischen und pathologischen Bedingungen. Zeitschrift für Kinderheilkunde 1911, Bd. 1, S. 3.

(analog den Vorgängen bei der Oxalat-, Zitrat- und Phosphatvergiftung) vorläge und daß der Gesamtcalciumgehalt der Blutflüssigkeit nicht oder doch in nur geringerem Maße vermindert wäre: der chemischen Analyse könnte der Calciumionenmangel entgehen, während er mit geeigneter physiologischer Nachweismethode zur Darstellung zu bringen sein mußte.

Auch war es nur durch die Anwendung einer die Calciumionenkonzentrationen messenden Methode möglich, zu vergleichen, ob die bei der Tetanie nach Nebenschilddrüsenentfernung etwa vorhandene Senkung der Calciumionenkonzentration die gleiche Größenordnung aufweist, wie sie bei Erzeugung tetanischer Erscheinungen durch experimentelle Calciumentionisierung vermittels Vergiftung mit Oxalaten, Zitraten usw. nachzuweisen ist. Nur durch diesen Vergleich läßt sich die Frage entscheiden, ob der Calciumionenmangel allein imstande ist, die tetanischen Erscheinungen nach Nebenschilddrüsenentfernung zu erklären, oder ob neben ihm noch Gifte der obengenannten Art eine Rolle spielen dürften.

Schließlich brachte die Anwendung der physiologischen Methode den nicht zu unterschätzenden Vorteil, daß für jede Einzelprüfung nur sehr geringe Serummengen notwendig waren.

Da zum Nachweis der Calciumionenkonzentration keine physikalisch-chemische Methode bekannt ist und auch wenig Aussicht besteht, daß es gelingen wird, neben den anderen Alkali- und Erdalkalikationen die Calciumionen physikalisch-chemisch zu messen, verwandten wir zum Nachweis ein gegen Calciumionenkonzentrationsabnahme besonders empfindliches tätiges Organ, das Froschherz.

Die einzigen uns bekannten Versuche, Senkung der Calciumionenkonzentration in der Blutflüssigkeit an einem physiologischen System nachzuweisen, sind die von Neurath, Stheeman und Simpson und Rasmussen, die das Verhalten der Gerinnung des Blutes tetanisch gemachter Tiere studierten, und die Versuche von MacCallum, Lambert und Vogel, sowie von Wishart und Houssay, die den Einfluß des Serums nebenschilddrüsenloser Tiere auf die Erregbarkeit der quergestreiften Muskulatur untersuchten.

Neurath[1]) wandte die Wrightsche Methode an. Man fügt dem Blutplasma steigende Mengen von Natriumoxalat zu und stellt die Oxalatmenge fest, bei der die Gerinnung infolge der durch das Oxalat bewirkten völligen Entionisierung des Calciums eben ausbleibt. Aus der verwendeten Oxalatmenge wird auf die im Plasma vorhandene

1) R. Neurath, a. a. O.

Calciumionenkonzentration geschlossen. Neurath untersuchte das Plasma einiger tetaniekranker Kinder und eines an chronischer Tetanie leidenden Hundes. Er fand im Vergleich mit Plasmaproben gesunder Kinder, deren Oxalattiter aber innerhalb recht weiter Grenzen schwankte, und mit normalem Hundeplasma eine manchmal ausgesprochene Verminderung der zur Herbeiführung der Ungerinnbarkeit benötigten Oxalatmengen und schließt, daß eine Verarmung des Blutes an »aktivem Kalk« vorliege. Auch Stheemans[1]) hat bei Kindern mit Fazialisphänomen einen geringeren Calciumgehalt (nach Wright) gefunden als bei normalen Kindern. (Bei chemischer Analyse vermißte J. Handovsky[2]) eine Verminderung des Kalkgehaltes des Blutes oder Plasmas bei positivem Fazialisphänomen, Kramer und Howland[3]) fanden bei tetanischen Kindern eine Abnahme bis unter 50%.)

Für eine Verminderung der Calciumionenkonzentration bei Tetanie sprechen die Versuche von Simpson und Rasmussen[4]), die angeben, daß nach Parathyreoidektomie bei Hunden die Gerinnungszeit verlängert sei. Andererseits betont aber Koch[5]), daß das Blut nebenschilddrüsenloser Hunde eine »extensive ante mortem coagulation« in der Cava und dem Herzen zeige und unser Eindruck war, daß das tetanischen Katzen entnommene Blut eher rascher und vollkommener gerann, als das den normalen Tieren entnommene Blut (jedoch haben wir keine genauen Zeitmessungen der Gerinnung angestellt).

Die Bestimmung der Blutgerinnungszeit oder die Wrightsche Methode lassen wohl nur sehr unsichere Schlüsse auf die Höhe der Calciumionenkonzentration zu[6]). Denn neben letzterer sind ja eine ganze Reihe anderer Eigenschaften des Plasma von großem Einfluß auf die Gerinnung.

MacCallum, Lambert und Vogel[7]) dialysierten das Blut parathyreopriver, tetanischer Hunde nach der Abelschen Methode in vivo und leiteten das Dialysat in ein abgeschnittenes Bein, das darauf

---

1) Stheemans, zitiert nach J. Handovsky.

2) J. Handovsky, Der Calciumbestand des menschlichen Blutes bei Fehlen und bei Vorhandensein des Fazialisphänomens. Jahrbuch für Kinderheilkunde 1920, Bd. 91, S. 432.

3) B. Kramer und J. Howland, Method for determination of calcium in small quantities of blood. Journ. of biolog. Chem. 1920, Bd. 43, S. 35.

4) S. Simpson und A. T. Rasmussen, Proc. Soc. exp. Biol. New York, Bd. 12, S. 96. Zitiert nach Malys Jahresberichte 1915, Bd. 45, S. 80.

5) W. F. Koch, a. a. O.

6) Vgl. N. Voorhoeve, Eine neue Methode zur quantitativen Bestimmung kleiner Variationen im Kalkgehalte des Blutes. Biochem. Zeitschr. 1911, Bd. 30, S. 195.

7) W. G. Mac Callum, R. A. Lambert und K. M. Vogel, The removal of calcium from the blood by dialysis in the study of tetany. Journal of experiment. Medicine 1914, Bd. 20, S. 149.

Übererregbarkeit des Nerven zeigte. Aus diesem Ergebnis und der Tatsache, daß die Tetanie der Hunde zwar durch normales Blut, nicht aber durch das Dialysat des Tetanieblutes prompt aufgehoben wird, den Schluß zu ziehen, daß die Ursache der Tetanie in einer Herabsetzung der Calciumionenkonzentration (die die genannten Erscheinungen erklären würde) zu suchen ist, zögern die Verfasser, da nach ihnen Tetanieblut bei der Dialyse gegen calciumfreie Tyrodelösung nicht weniger Calcium abgeben soll als normales Blut.

Die Versuche Wisharts[1]) und Houssays[2]), die das Blut parathyreopriver Hunde auf Amphibienskelettmuskeln einwirken ließen, verliefen nicht eindeutig. Denn Muskelzuckungen, wie sie für Herabsetzung der Calciumionenkonzentration typisch sind, traten nicht regelmäßig ein und gelegentlich wurden solche auch bei Einwirkung normalen Blutes beobachtet.

2. Methode.

Als geeignetes Organ, an dem sich eine durch Verminderung der Calciumionenkonzentration verursachte Störung des Kationengleichgewichtes in der Blutflüssigkeit gut erkennen läßt, erwies sich, wie zu erwarten, das ausgeschnittene Froschherz. Die grundlegenden Tatsachen über die Abhängigkeit der Kontraktilität der Kammermuskulatur des Froschherzens von dem Gehalt der das Herz speisenden Lösung an Alkali- und Erdalkaliionen sind durch zahlreiche Arbeiten, auf deren Wiedergabe hier verzichtet werden kann, durchaus bekannt. Es blieben immerhin noch einige Einzelheiten zu untersuchen, die die quantitativen Beziehungen zwischen Kontraktionshöhe der Kammer und dem Kationengehalt betrafen.

Verwendet wurden Herzen von Rana esculenta, in deren Kammer von der Aorta aus die von Fühner angegebene gerade Glaskanüle eingebunden wurde. Das in die Kanüle gefüllte Flüssigkeitsquantum betrug bei kleinen Herzen 0,5 ccm, bei großen Herzen 1,0 ccm. Die Kammerkontraktionen wurden mit einem Schreibhebel auf der berußten Trommel aufgezeichnet, die Höhe der Ausschläge der Schreibhebelspitze diente als Maß der Kontraktionsstärke der Kammermuskulatur. Zum Vergleich des Einflusses von zwei Lösungen mit verschiedenem Kationengehalt wurde zunächst die bei Speisung mit Lösung I vorhandene Kontraktionshöhe registriert, dann bei still-

1) Wishart, Quartely Journal of experimental Physiol. 1917, Bd. 10, S. 355. Zitiert nach Houssay.

2) W. A. Houssay, The action of bloodserum of the dog in a condition of tetania parathyreopriva on voluntary muscular tissue compared with that of normal serum. Quarterly Journal of experimental Physiol. 1919, Bd. 12, S. 111.

stehender Trommel zweimal mit etwa 0,3 ccm der Lösung II ausgespült und sobald dann die gleiche Menge von II, wie sie zuvor von I angewandt war, in die Kanüle eingegeben worden war, wurde die Trommel wieder in Gang gesetzt. In wenigen Sekunden erreichte die Wirkung der Lösung II auf die Kontraktionen ihr Maximum oder Minimum, und die nun verzeichnete Kontraktionshöhe wurde mit der unmittelbar vor Entfernung von Lösung I verzeichneten prozentual verglichen.

Bei unseren Versuchen gingen wir von einer Salzlösung aus, die die Alkali- und Erdalkaliionen möglichst genau in der Menge, in der sie im Serum vorhanden sind, enthielt. Zur Berechnung der Zusammensetzung hielten wir uns an die Analysen Abderhaldens[1]), nach denen die im Serum vorhandenen Alkali- und Erdalkalimengen bei den verschiedenen Säugetieren nur sehr geringe Unterschiede zeigen.

Der aus Abderhaldens Analysen des Katzenserums sich ergebenden $CaCl_2$-Menge zogen wir 25% ab, da nach Rona und Takahashi[2]) etwa 25% des Serumcalciums in nicht dialysierbarer, also nicht ionisierter Form vorhanden ist. Der Gehalt an Bikarbonat wurde gleich dem im Serum gesetzt ($^1/_{40}$ normal). In einer solchen Bikarbonatkonzentration fällt nach dem Zusatz der berechneten $CaCl_2$-Menge Calciumkarbonat aus, wenn nicht die Reaktion der Lösung in das schwach alkalische Gebiet verschoben wird. Durch Zusatz von primärem Natriumphosphat wurde deshalb die Reaktion der Lösung auf die des Blutes (p_H 7,3, Indikator Neutralrot) zurückgedrängt und dadurch erreicht, daß das Calcium in Lösung blieb. Die Lösung ist nicht dauernd haltbar, nach einigen Stunden fällt Calciumkarbonat in geringer Menge aus. Deshalb wurden alle Lösungen kurz vor dem Versuch durch Mischen von Stammlösungen hergestellt.

Die Zusammensetzung der Lösung war folgende:

0,42 g KCL (= 0,262 g K_2O, Abderhalden)
0,32 g $CaCl_2$ crystall. (= 0,110 g CaO — 25%, Abderhalden[3]))
0,24 g $MgCl_2$ crystall. (= 0,43 g MgO, Abderhalden).

---

1) E. Abderhalden, Zur quantitativen vergleichenden Analyse des Blutes. Zeitschr. f. physiol. Chemie 1898, Bd. 25, S. 65.

2) P. Rona und D. Takahashi, Über das Verhalten des Calciums im Serum und über den Gehalt der Blutkörperchen an Calcium. Bioch. Zeitschr. 1911, Bd. 31, S. 336.

3) W. Heubner und P. Rona (Über den Kalkgehalt des Blutes bei kalkbehandelten Katzen, Bioch. Zeitschr. 1918, Bd. 93, S. 187) fanden einen erheblich höheren CaO-Wert im Katzenserum als Abderhalden, nämlich i. D. 16,1 mg CaO in 100 ccm Serum, bei sehr starken Abweichungen der einzelnen Serumproben nach oben (bis 20,3 mg) und unten (bis 13,1 mg). Sie halten Abderhaldens

In den genannten Salzmengen ist 0,38 g Cl enthalten; nach Abderhalden enthält 1 kg Katzenserum 4,17 g Cl. Also wurde von NaCl zugegeben:

6,25 g NaCl (mit 3,79 g Cl)
2,10 g $NaHCO_3$ (= $^1/_{40}$ normal)
0,65 g NaH_2PO_4 (= die zur Zurückdrängung der Wasserstoffionenkonzentration auf den Blutwert notwendige Menge).

Nach der Auflösung in 1 l Wasser enthält die Lösung fast genau die Natriummenge, die nach Abderhalden in 1 kg Katzenserum enthalten ist (4% weniger).

Diese säugetierisotone Lösung wurde vor dem Versuch durch Verdünnung im Verhältnis 10 : 13 mit destilliertem Wasser auf Froschisotonie gebracht.

In dieser Lösung arbeiten die Herzen frisch gefangener Frösche sehr gut; nach längerer Gefangenschaft oder während der Laichzeit entnommene Herzen geraten dagegen in unserer Lösung bei häufigem Wechsel rascher in den »hypodynamen Zustand« als es bei Speisung mit der gewöhnlichen Ringerlösung der Fall ist. Der Grund liegt zum Teil in der weniger starken Alkaleszenz und besonders in dem höheren Gehalt an H_2PO_4-Anionen.

Wir haben zunächst untersucht, in welchem Umfang die Kontraktionshöhe des Herzens bei Änderung des normalen Gehaltes der Serum-Salzlösung an Kationen verändert wird. Wir vermehrten und verminderten den Gehalt an Ca bzw. an K und Mg, ohne die Konzentration der anderen Kationen zu beeinflussen.

1. Kontraktionshöhe bei Änderung der Ca-Ionenkonzentration und normaler Konzentration an Na-, K- und Mg-Ionen.

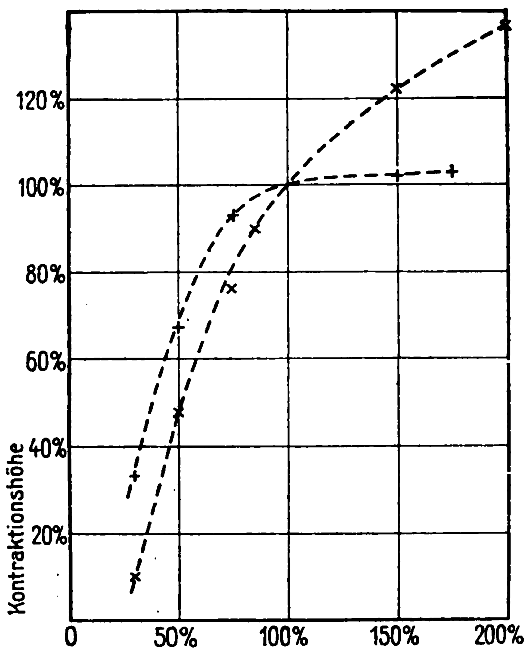
Die Änderung der Kontraktionshöhe auf Änderung der Ca-Ionenkonzentration verläuft bei allen Herzen in der gleichen Richtung, doch ist die Stärke der Änderung individuell verschieden.

Bei stufenweiser Verminderung des Calciumgehaltes von 100 auf 90, 80% usw. sinken die Kontraktionshöhen zunächst flach, dann

---

Werte für zu niedrig. Wenn wirklich normalerweise der Calciumgehalt im Serum so starke Schwankungen aufweist, wie Heubner und Rona sie angeben, so muß der Kaliumgehalt parallel dem Calciumgehalt in seiner Höhe variieren, sonst könnten nicht die Sera verschiedener Katzen bei der Einwirkung auf das Froschherz fast ganz die gleichen Kontraktionshöhen bewirken, wie wir mehrfach feststellen konnten. Wir blieben bei der Salzlösung mit Abderhaldens Ca-Wert, da der eine von uns mit dieser Salzlösung die Versuche schon begonnen hatte, ehe die Arbeit von Heubner und Rona erschien.

steil ab, so daß bei einem Mangel von 10% stets eben ein deutlicher Unterschied vorhanden ist, bei einem Mangel von 50% die Kontraktionshöhe meist 50—60% der normalen Höhe beträgt und bei einem Mangel von 75% die Kontraktionshöhen nur noch sehr klein sind. Auf Calciumvermehrung reagieren die Herzen viel ungleichmäßiger. Gelegentlich bewirkt eine Vermehrung bis um 75% — solche Lösungen trüben sich nach wenigen Minuten durch Ausfallen von Calciumkarbonat — eine nur ganz unbedeutende Förderung der Kontraktionshöhe, in anderen Fällen steigt die Kontraktionshöhe mit



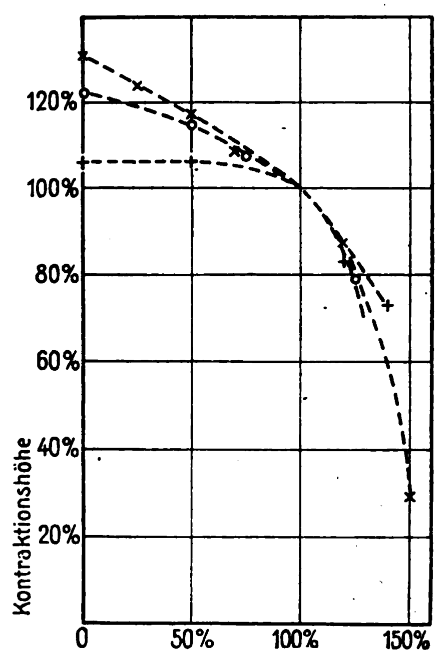
Kurve 1. Abhängigkeit der Kontraktionshöhe des ausgeschnittenen Froschherzens vom Calciumgehalt der Salzlösung. Es sind die beiden Kurven mit extremen Ausschlägen eingezeichnet. Die übrigen Kurven lagen zwischen den eingezeichneten.

Vermehrung der Calciummenge sehr erheblich an (Kurve 1). Von + 50% Ca an sind in der Regel die Fußpunkte der Kontraktionskurven erhöht, das Herz zeigt systolische Kontraktur.

2. Kontraktionshöhe bei Veränderung der K-Ionenkonzentration und normaler Konzentration an Na-, Mg- und Ca-Ionen.

Kurve 2 gibt einige der Versuche wieder. Kaliummangel wirkt, wie bekannt, gleich der Ca-Vermehrung: die Kontraktionshöhe steigt wieder in individuell sehr wechselnder Stärke an. Die Erhöhung der Kontraktionskurve kann bei völligem K-Mangel bis 30% betragen.

Kaliumvermehrung wirkt, solange der Zusatz ein geringer bleibt, wie Calciummangel erniedrigend auf die Kontraktionshöhe, so daß + 30% die Kontraktionshöhe um etwa $^1/_4$ erniedrigt. Steigt der Kaliumgehalt auf über + 40—50% des Normalwertes, so sinkt die Kontraktionshöhe nicht, wie bei zunehmendem Calciummangel, weiter bis auf Null ab, sondern es treten, wenn der Kaliumüberschuß so groß war, daß die Kontraktionshöhen nur noch etwa $^1/_2$ des Normalwertes betragen, schwere Störungen des Rhythmus auf. Die Schlagfolge wird verlangsamt und arhythmisch.



Kurve 2. Abhängigkeit der Kontraktionshöhe vom Kaliumgehalt der Salzlösung. Es sind drei Versuchsreihen eingezeichnet.

3. Kontraktionshöhe bei Veränderung der Mg-Ionenkonzentration und normaler Konzentration an Na-, K- und Ca-Ionen.

Der Mg-Gehalt der Lösung kann innerhalb sehr weiter Grenzen verändert werden, ohne daß die Kontraktionshöhen wesentlich beeinflußt werden. Wird Mg ganz fortgelassen, so werden die Kontraktionshöhen nicht verändert oder nur ganz wenig erniedrigt. Steigerung des Mg-Gehaltes auf das 2—4fache bewirkte stets geringe, individuell sehr schwankende Erhöhung der Kontraktionen. Bei noch stärkerer Vermehrung des Mg-Gehaltes wird das Herz ge-

schädigt; die die Kontraktionshöhe eben erniedrigende Schwellenkonzentration haben wir nicht genau festgelegt.

Aus diesen Versuchen ergibt sich folgendes: wenn bei Austausch einer Salzlösung, die die Alkali- und Erdalkaliionen im physiologischen Verhältnis enthält, gegen eine zweite Salzlösung, deren Kationenverhältnis gestört ist, eine starke Erniedrigung der Kontraktionshöhen auftritt, ohne daß Rhythmusstörungen erscheinen, so ist der Schluß berechtigt, daß Ca-Mangel vorliegen muß. Denn eine Steigerung der Mg- und K-Konzentration auf Werte, die die Kontraktionshöhe stark erniedrigen — hierzu ist weit über das 4 fache der normalen Mg-Konzentration und mehr als + 40—50% der normalen K-Konzentration notwendig — bewirkt neben der Erniedrigung der Kontraktionshöhen starke Rhythmusstörungen, die bei reinem Ca-Mangel fehlen. Eine mäßig starke Abnahme der Kontraktionshöhen, z. B. um 25%, kann dagegen verschiedene Ursachen haben: geringe K-Vermehrung, wie starke Mg-Verminderung haben die gleiche Wirkung wie geringe Ca-Verminderung.

3. Calciumgehalt des Serums bei Tetanie.

Bei Katzen wurden nach der Entnahme von etwa 10 ccm Blut, dessen Serum zum Vergleich diente, die Schilddrüsen samt den Epithelkörperchen entfernt und im Verlauf der in allen Fällen aufgetretenen Tetanie wiederum Blut entnommen, dessen Serum in der oben angegebenen Weise mit dem Normalserum am Froschherzen verglichen wurde. Alle Sera wurden steril aufbewahrt, vor der Prüfung am Froschherzen standen sie mindestens 1 Tag lang. Sie wurden durch Verdünnung mit destilliertem Wasser im Verhältnis 10 : 13 froschisoton gemacht. Häufig wurde das Tetanieserum nicht nur mit dem Normalserum der gleichen Katze, sondern außerdem mit dem Serum einer zweiten gesunden Katze, der das Blut zur gleichen Zeit wie dem Tetanietier entzogen wurde, verglichen. Der typische Unterschied zwischen Normal- und Tetanieserum war auch dann stets vorhanden.

Die Stärke der Verminderung des Calciumgehaltes suchten wir durch Titration mit $CaCl_2$-Lösung zu ermitteln. Zu je 1 ccm des Tetanieserums wurde 0,1 ccm $CaCl_2$-Lösung mit 0,13, 0,16, 0,19, 0,22 und 0,26 mg $CaCl_2$ crystallis. zugegeben (die erstgenannte Menge entspricht 40, die letztgenannte 80% der nach Abderhalden in 1 ccm normalem Katzenserum enthaltenen Calciummengen). Das calciumchloridhaltige Tetanieserum, dem noch 0,2 ccm destilliertes Wasser zugefügt wurden, wurde nun mit Normalserum (1 : 1,3) am

Froschherzen verglichen. Bei einem optimalen $CaCl_2$-Zusatz ließ sich die Differenz der Kontraktionshöhen vollkommen ausgleichen (mit einer Ausnahme, siehe unten) und so ein Anhalt für die Höhe des Calciumdefizits gewinnen.

8 Tiere wurden zu den Versuchen verwandt.

Katze 1.

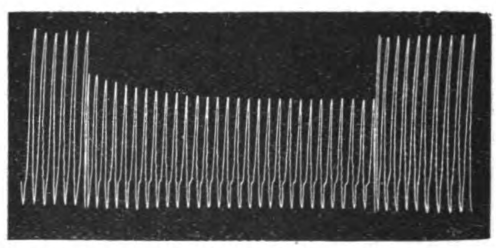
Operation 15. XII. 1919. Nach einigen Tagen neben völliger Teilnahmlosigkeit Steifheit der Bewegungen, keine Krämpfe beobachtet bis zum 29. XII.; plötzlich heftiger tonisch-klonischer Krampfanfall, in dem das Tier in wenigen Minuten zugrunde geht. Der Anfall wurde beobachtet. Sofort nach dem Tode Blutentnahme. Die Kontraktionshöhe des Froschherzens wird durch das Tetanieserum auf unter $^3/_4$ der Höhe, die es bei Speisung mit Normalserum verzeichnet, erniedrigt.

Durch Zusatz von 0,16 mg $CaCl_2$ crystallis. zu 1 ccm Serum wurde die Differenz der Kontraktionshöhen nicht völlig, durch 0,19 mg vollkommen ausgeglichen, das Tetanieserum bewirkte nun keine Änderung der Kontraktionshöhen des zuvor mit Normalserum gespeisten Froschherzens.

Katze 2.

Operation 2. I. 1920. Nach 3 Tagen scheint der Gang etwas steifer. Blutentnahme: keine sichere Verringerung der Kontraktionshöhen des Froschherzens. 7. I.: deutliche Spasmen in Vorderbeinen, so daß die Pfote mit dem Rücken aufgesetzt wird, stolpernder Gang, Widerstand in den Beinen bei passiver Bewegung. Entblutung.

Das Tetanieserum vom 7. I. verringert die Kontraktionshöhe des Froschherzens um etwa 40% (vgl. Kurve 3). Fast völliger Ausgleich des Unterschiedes bei Zusatz von 0,19 mg $CaCl_2$ krystallisiert zu 1 ccm.



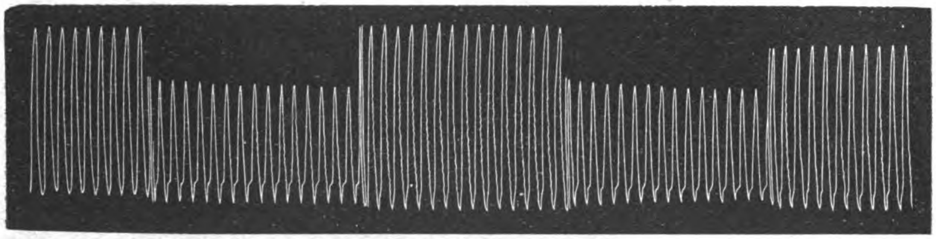
Normalserum Tetanieserum Normalserum

Kurve 3. Wirkung von Normalserum und Tetanieserum der Katze 2 auf das ausgeschnittene Froschherz.

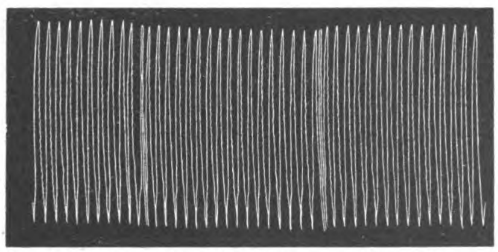
Katze 3.

Operation 12. I. 1920. Nach 49 Stunden Teilnahmlosigkeit, häufige schnelle Zuckungen in Vorderpfoten, Blutentnahme = Tetanieserum 1. 16. I.: Zuckungen inzwischen sehr häufig und allgemein geworden, starkes Schwirren der Muskeln. Entblutung = Tetanieserum 2.

Kurve 4 gibt einen Versuch am Froschherzen wieder: beide Tetaniesera lassen das Froschherz mit weit geringerer Kontraktionshöhe schlagen, als das Normalserum. Beim Kompensationsversuch mit $CaCl_2$-Lösung ergab sich, daß zur Kompensation zu 1 ccm Tetanieserum 1 0,19 mg $CaCl_2$ crystallis. zugesetzt werden mußte.



Normalserum Tetanieserum 2 Normalserum Tetanieserum 1 Normalserum



Normal-serum Tetanieserum 1 + Ca Normal-serum

Kurve 4. Wirkung der Sera der Katze 3 auf das ausgeschnittene Froschherz.

Tetanieserum 1 = 49 Stunden nach Entfernung der Epithelkörperchen.
» 2 = 4 Tage » » » »

Durch 0,19 mg $CaCl_2$ crystallis. zu 1 ccm Tetanieserum 1 wird die Wirkung des Tetanieserum 1 fast völlig ausgeglichen.

Katze 4.

Operation 19. I. 1920. Nach $6^1/_2$ Stunden ist das Tier völlig teilnahmlos, zeigt aber keine sicheren Zuckungen; Blutentnahme = Tetanieserum 1. Nach 26 Stunden ist der Gang steif, die Hinterbeine, in denen vereinzelte Zuckungen auftreten, werden nachgeschleppt; Blutentnahme = Tetaniserum 2. 42 Stunden nach der Operation stirbt das Tier in heftigstem Krampfanfall. Nach dem Tode Blutentnahme = Tetanieserum 3.

Schon $6^1/_2$ Stunden nach der Operation vermindert das Serum die Kontraktionshöhe des Froschherzens. Bei Tetanieserum 2, das 26 Stunden nach der Operation gewonnen wurde, ist die Verminderung der Kontraktionshöhe wieder sehr beträchtlich, zum Ausgleich der Differenz ist ein Zusatz von 0,13 mg $CaCl_2$ crystallis. pro 1 ccm notwendig. Das nach dem Tode entnommene Tetanieserum 3 beeinflußte das Froschherz — als einziges unter allen verwendeten Serumproben — in atypischer Weise. Sofort nach dem Einbringen sank die Kontraktionshöhe stark ab, aber gleichzeitig traten Rhythmusstörungen auf, so daß die Wirkung nicht der des

reinen Calciummangels glich. Auch ließ sich diese Störung des Rhythmus nicht durch $CaCl_2$-Zugabe aufheben. Der Grund für das atypische Verhalten dieses Tetanieserums bleibt unklar; vielleicht lag neben dem Ca-Mangel eine K-Vermehrung vor.

Katze 5.

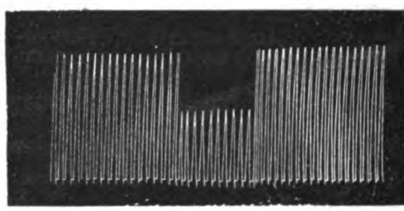
Operation 9. V. 1920. Nach 24 Stunden Teilnahmlosigkeit; an den Oberschenkeln sind fibrilläre Muskelzuckungen zu fühlen, Blutentnahme = Tetanieserum 1. 43 Stunden nach der Operation, bei leichten tetanischen Erscheinungen, Entblutung = Tetanieserum 2.

Beide Sera setzen die Kontraktionshöhe herab, bei Tetanieserum 2 ist die Wirkung stärker, 0,16 mg $CaCl_2$ crystallis. zu 1 ccm des Serums 2 gleicht die Differenz gegen Normalserum völlig aus.

Katze 6.

Operation 31. V. 1920. Bis 6. VI. nur Teilnahmlosigkeit, 9. VI. seltene Zuckungen in den Vorderpfoten, ohne schwerere tetanische Erscheinungen. 14. VI. Blutentnahme.

Trotz der wenig ausgesprochenen Symptome setzt das Serum die Kontraktionshöhen stark herab (vgl. Kurve 5). Ein Kompensationsversuch mit $CaCl_2$ wurde nicht vorgenommen.



Kurve 5. Wirkung von Normalserum und Tetanieserum der Katze 6 auf das ausgeschnittene Froschherz.

Katze 7.

Operation 7. VI. 1920. Am folgenden Tag heftige Muskelzuckungen, bei Bewegungsversuchen Spasmen in der innervierten Muskulatur, 24 Stunden nach der Operation Blutentnahme.

Starke Herabsetzung der Kontraktionshöhen des Froschherzens, die durch Zusatz von 0,16 mg $CaCl_2$ crystallis. zu 1 ccm völlig ausgeglichen wird.

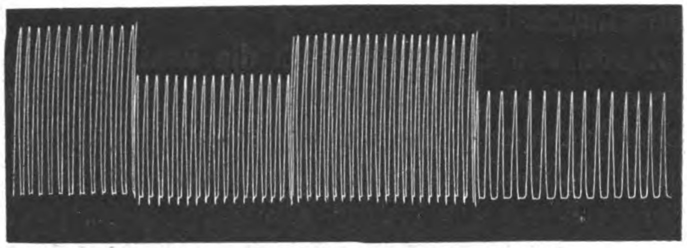
Katze 8.

Operation 14. VI. 1920. Nach 4 Tagen bricht heftige Tetanie aus, dauernde klonische Zuckungen und tetanische Spasmen in den Vorderbeinen, Flimmern der gesamten Muskeln, das Tier hat stolpernden Gang. Bis 21. VI. dauernd typische tetanische Erscheinungen. Blutentnahme = Tetanieserum 1. 25. VI. bei fortdauernder Tetanie Blutentnahme = Tetanieserum 2. In den folgenden Tagen bessert sich die Tetanie, es bleiben

nur gelegentliche Zuckungen in den Beinen. Seit Anfang Juli keine Zuckungen mehr, am 22. VII. macht das Tier einen vollkommen gesunden Eindruck bis auf die erhebliche Abmagerung. Blutentnahme = Serum 3.

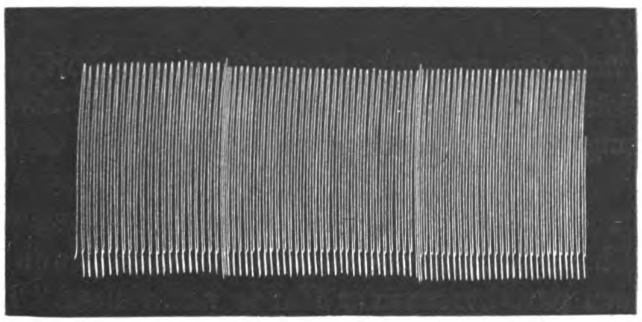
Durch Tetanieserum 1 und stärker, durch Tetanieserum 2 wird die Kontraktionshöhe des Froschherzens vermindert. Serum 3, das nach spontaner Ausheilung der Tetanie gewonnen wurde, läßt die Kontraktionshöhe

1.



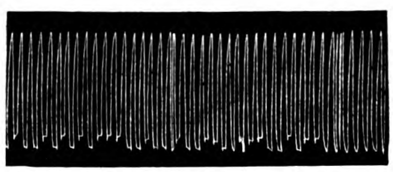
Normalserum Tetanieserum 1 Normalserum Tetanieserum

2.



Normalserum Tetanieserum + Ca Normalserum

3.



Normalserum Tetanie-serum 3 Normal-serum

Kurve 6. 1. Wirkung von Normalserum und Tetanieserum der Katze 8 auf das ausgeschnittene Froschherz. 2. Zusatz von 0,22 mg $CaCl_2$ crystallis. zu 1 ccm Tetanieserum 2 gleicht die Wirkung des Tetanieserums fast völlig aus. 3. Serum 3 (nach spontaner Ausheilung der Tetanie) wirkt wie Normalserum. (Die Diastolen sind infolge eines Hindernisses am Schreibhebel z. T. unvollkommen aufgezeichnet.)

völlig unverändert bestehen. Um die Wirkung des Tetanieserums 2 auszugleichen, genügt der Zusatz von 0,22 mg $CaCl_2$ crystallis. pro Kubikzentimeter nicht völlig, 0,26 mg machen Überkompensation (vgl. Kurve 6).

Ergebnis: Ersetzt man das ein Froschherz speisende normale Katzenserum durch das Serum einer nach Nebenschilddrüsenentfernung tetanisch gewordenen Katze, so sinkt die Kontraktionshöhe

des Froschherzens ausnahmslos ab. Die Erscheinungen sind die gleichen wie bei Austausch einer die Kationen des Blutes in normalem Verhältnis enthaltenden Salzlösung gegen eine solche, bei der die Calciumionenkonzentration vermindert wurde (das Absinken beginnt sofort nach dem Austausch der Lösung und erreicht rasch sein Maximum, das für die Dauer der Beobachtung [etwa 1 Minute] praktisch unverändert bleibt).

Durch Zusatz von $CaCl_2$ läßt sich die herabsetzende Wirkung, die Tetanieserum auf die Kontraktionshöhen des Froschherzens äußert, aufheben (eine Ausnahme). In 7 Kompensationsversuchen wurde der Ausgleich durch 0,13—0,22 mg $CaCl_2$ crystallis. zu 1 ccm Serum erreicht.

Ist diese für das Tetanieserum typische Wirkung auf das ausgeschnittene Froschherz nun sicher eine Folge von Calciummangel im Blutserum?

Dafür spricht die erwähnte Möglichkeit, die Wirkung durch Ca völlig auszugleichen, beweist sie aber nicht, da im Serum ein Gift, dessen Wirkung von Ca antagonistisch beeinflußt wird, enthalten sein konnte.

Unter den das Herz diastolisch lähmenden Giften war an Substanzen der Cholin-Neurinreihe zu denken, denn Koch konnte das Neurin im Harn parathyreopriver Hunde nachweisen. Der Atropinversuch fiel jedoch negativ aus: an dem mit Atropin vergifteten Herzen bleibt die herabsetzende Wirkung des Tetanieserums auf das Froschherz erhalten. Weiter wirkt weder Imidazolyläthylamin HCl (bis 1 : 10000) noch Guanidin HCl oder Methylguanidinnitrat (bis 1 : 500) nach Art der calciumarmen Salzlösung oder des Tetanieserums.

Einen Beweis, daß die Wirkung des Tetanieserums tatsächlich durch eine Störung des Kationengleichgewichts infolge von Calciummangel zustande kommt, sehen wir in unseren weiter unten geschilderten Versuchen mit der Lösung der Asche des Tetanieserums und weiter in Versuchen mit Normal- und Tetanieserum, das weitgehend mit physiologischer Kochsalzlösung verdünnt worden war.

Bekanntlich ist die Höhe der Herzkontraktionen weniger durch die absoluten Kationenkonzentrationen bestimmt als durch das Verhältnis zwischen Ca- und K-Ionenkonzentration. Daher erhielten wir die gleichen Kurven, wie sie mit unserer Salzlösung durch Veränderung der K- oder Ca Ionenkonzentration beobachtet wurden, auch dann, wenn alle Salzlösungen auf das 3-, das 5- oder 10 fache mit physiologischer Kochsalzlösung versetzt wurden. Wenn also eine

calciumärmere Salzlösung die Kontraktionshöhe des Froschherzens gegenüber der Periode, in der mit normaler Salzslösung gespeist wurde, auf z. B. $^1/_2$ herabgesetzt, so finden wir die gleiche prozentuale Erniedrigung der Hubhöhen auf 50% auch dann wieder, wenn wir sowohl die normale wie die calciumarme Salzlösung auf ein Vielfaches mit physiologischer Kochsalzlösung verdünnen.

Den gleichen Versuch haben wir wiederholt mit Tetanieserum angestellt. Falls die diastolisch lähmende Wirkung durch ein Gift, eins der genannten Gifte oder etwa bei der Gerinnung freiwerdende Substanzen verursacht war, so mußte beim Vergleich des auf das Vielfache verdünnten Tetanieserums mit gleich stark verdünntem Normalserum der Unterschied kleiner werden, beruhte der Unterschied in einer Störung des Kationengleichgewichts infolge Calciummangels, so mußte auch nach starker Verdünnung die Differenz unverändert vorhanden bleiben.

Kurve 7 zeigt, daß die erniedrigende Wirkung des Tetanieserums auf die Kontraktionshöhen auch dann voll erhalten bleibt, wenn das Tetanieserum und das zum Vergleich verwendete Normalserum sehr stark (auf das 5-, 10-, 20-, 40-, ja 100fache!) mit physiologischer Kochsalzlösung verdünnt worden war.

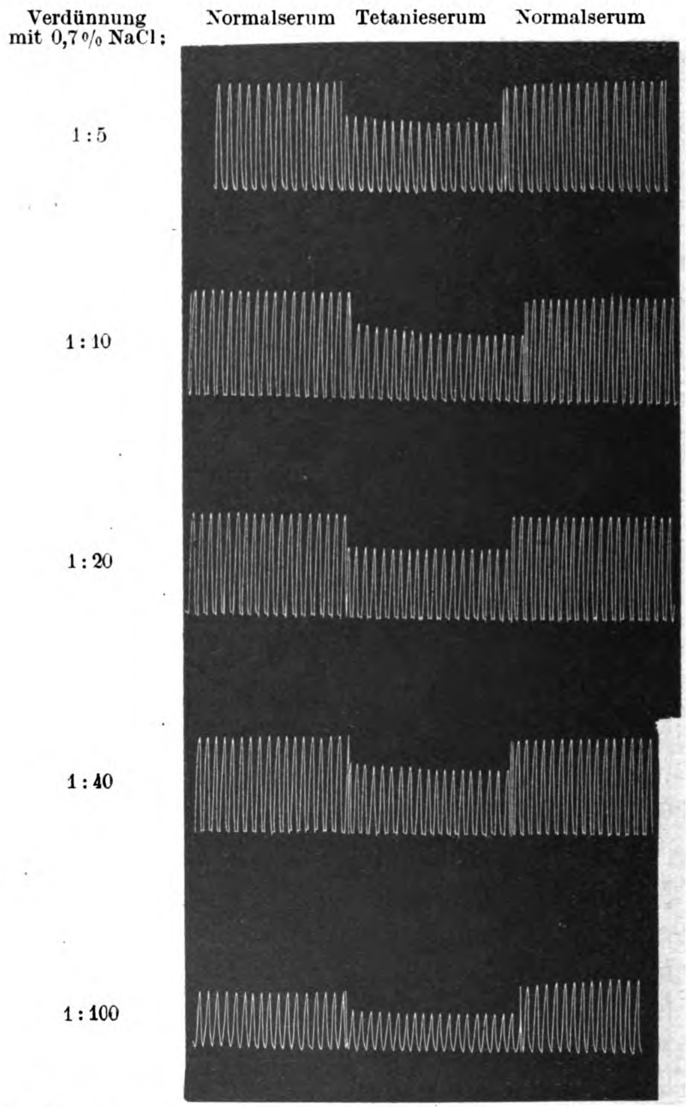
Dies Verhalten der verdünnten Sera ist natürlich mit der Annahme, daß ein diastolisch lähmendes Gift im Serum enthalten sei, unvereinbar und beweist, daß tatsächlich eine Störung des Kationengleichgewichts vorliegt.

Die Herabsetzung der Calciumionenkonzentration im Tetanieserum kann zweierlei Ursache haben. Einmal könnte der Gesamtgehalt des Serums an Ca und damit auch an Calciumionen vermindert sein, andererseits könnte die Herabsetzung der Ca-Ionenmenge durch Entionisierung eines Teiles der Ca-Ionen verursacht sein, wie es die Anstauung von Säuren, die mit Ca schlecht dissoziierende Salze bilden (Zitronensäure, bestimmte Fettsäuren usw.) zur Folge hat.

Um zu entscheiden, ob nach Epithelkörperchenentfernung lediglich eine Entionisierung des Calciums vorliegt, oder ob es zu einem Absinken der Summe des ionisierten und nichtionisierten Serumcalciums kommt, haben wir das Serum tetanisch gemachter Katzen verascht, die Asche in geeigneter Weise wieder in Lösung gebracht und die Wirkung der Aschenlösung tetanischer Sera mit der normaler Sera am Froschherzen verglichen.

Die Herstellung einer Lösung, die die gesamten Aschenbestandteile des Serums enthielt, machte erhebliche Schwierigkeiten. Nach verschiedenen Vorversuchen führte folgendes Verfahren zum Ziele.

10 ccm Serum wurden in einer flachen Platinschale völlig eingetrocknet. Durch Erhitzen über einer nicht leuchtenden Bunsenflamme wurde die Trockenmasse unter Umrühren mit einem Platin-



Kurve 7. Verdünnung der Sera mit physiologischer NaCl-Lösung auf das 5-, 10-, 20-, 40- und 100fache verringert die kontraktionsherabsetzende Wirkung des Tetanieserums nicht. — Die Versuche wurden unmittelbar nacheinander am gleichen Froschherz angestellt. In der Verdünnung 1 : 100 schlägt das Herz stark hypodynam.

draht verkohlt, bis sich kein Rauch mehr entwickelte und nur noch geringere Mengen von Kohlepartikeln übrig blieben. Um den Glühverlust möglichst klein zu halten, wurde nun nicht bis zur völligen Veraschung geglüht, sondern zunächst nahmen wir die wasserlös-

lichen Salze mit 5 ccm destilliertem Wasser auf. Die Lösung wurde samt Kohlepartikeln auf ein sehr kleines aschefreies Filter gebracht, die Platinschale wurde noch zweimal mit je 2 ccm destilliertem Wasser ausgespült, und nach beendeter Filtration auch dieses Wassers wurde das Filterchen mit 1 ccm destilliertem Wasser gewaschen. So erhielten wir 10 ccm der Lösung I.

Das Filterchen mit Rückstand wurde dann in der Platinschale getrocknet und unter Umrühren mit einem Platindraht geglüht, bis eine geringe Menge weißgrauer Asche übrig blieb. Diese Asche ließ sich in Wasser nicht mit Sicherheit quantitativ lösen, dagegen ging sie auf Zusatz von 5 ccm $^1/_8$ normaler Salzsäure und Erwärmen völlig in Lösung = Lösung II.

Lösung I wurde mit 2 Tropfen einer $^1/_5$ %igen Neutralrotlösung versetzt und mit n/2 HCl genau neutralisiert, wozu meist 8 bis 10 Tropfen = 0,3—0,4 ccm verbraucht wurden. Dann wurde mit destilliertem Wasser auf 13 ccm aufgefüllt. Lösung I war nun die neutrale und froschisotone Auflösung der Hauptmenge der Serumasche.

Lösung II wurde mit Lösung I vereinigt. Die sauer reagierende Mischung (18 ccm) wurde mit Natronlauge bis zur genau neutralen Reaktion versetzt und nach Zusatz von 1,6 ccm einer 3,5%igen NaCl-Lösung wurde mit destilliertem Wasser auf 26 ccm aufgefüllt. Durch den Zusatz der 1,6 ccm NaCl-Lösung wurde erzielt, daß die 13 ccm Flüssigkeit, die nach Fertigstellung der Lösung I dieser zugegeben worden waren und die die letzten Reste Serumasche gelöst enthielt, ebenfalls froschisoton wurde. Die Gesamtflüssigkeit war also eine auf Froschisotonie gebrachte Lösung aller Aschenbestandteile des Serums, die mit der gleichen Menge froschisotoner NaCl-Lösung verdünnt worden war. Diese Verdünnung mit der gleichen Menge isotoner Kochsalzlösung störte nach den oben gemachten Auseinandersetzungen unsere Versuche nicht (vgl. Kurve 7). Sie hatte den Vorteil, daß wir mit jeder Serumaschenlösung zahlreichere Einzelversuche anstellen konnten.

Stets wurden die zu einer Versuchsreihe benutzten Normal- und Tetaniesera unmittelbar nacheinander in ganz der gleichen Weise verarbeitet.

Vor dem Versuch wurde zu den Lösungen so viel einer 5%igen $NaHCO_3$-Lösung zugefügt, daß die Konzentration wie in der Ringerlösung 1 : 1000 betrug. Eine auf diese Weise aus normalem Serum gewonnene Aschenlösung unterhält die Funktionen des ausgeschnittenen Froschherzens in jedem Fall ausgezeichnet.

Ehe wir das geschilderte Verfahren anwandten, suchten wir es dadurch zu vereinfachen, daß wir die Eiweißsubstanzen des Serums mit Alkohol oder kolloidalem Eisenhydroxyd zunächst ausfällten; wir verließen dies Verfahren, da wir erkannten, daß sehr erhebliche Mengen des Ca vom Niederschlag mitgerissen werden.

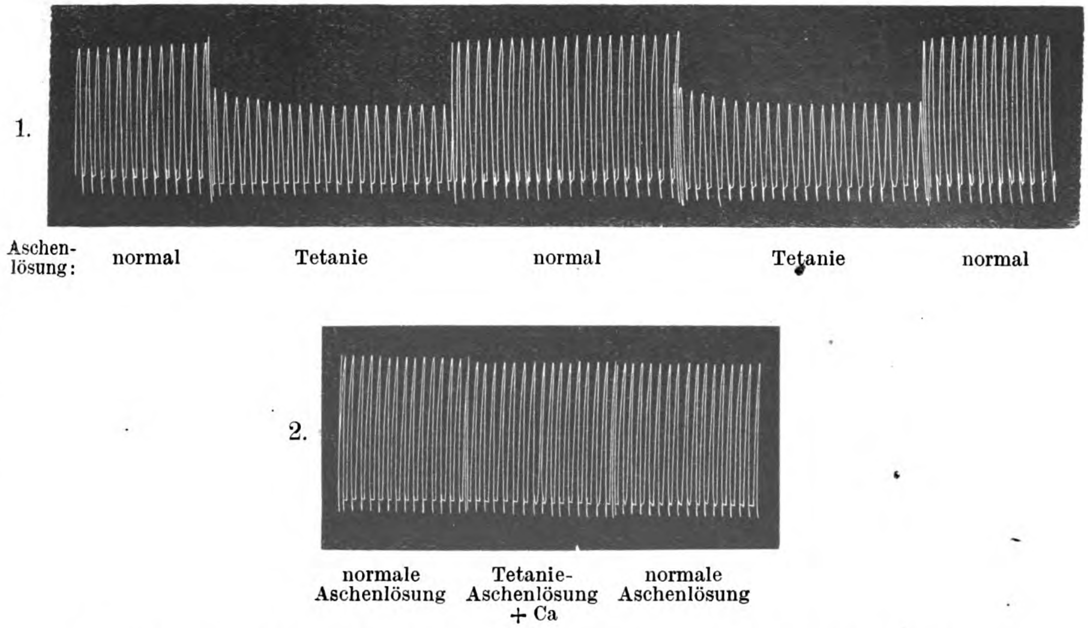
Bevor wir an die Veraschung der Tetaniesera gingen, prüften wir durch Veraschung künstlich Ca-arm gemachten Serums die Brauchbarkeit der Methode. Rinderserum entzogen wir das Calcium durch Zusatz von Natriumoxalat im Überschuß und Filtration nach 24stündigem Stehen; 5 ccm des Filtrats wurde in der Platinschale mit der gleichen Menge Normalserums versetzt, das sich ergebende Serum mit 50% Ca verarbeitet und die Lösung mit der Aschelösung des normalen Rinderserums am Froschherzen verglichen: die Kontraktionshöhen des Herzens erfuhren die erwartete Erniedrigung auf fast $^1/_2$ der Höhe.

In einem zweiten Versuche setzten wir zu 10 ccm Rinderserum in der Platinschale so viel Natriumoxalat zu, daß alles Calcium völlig entionisiert war — ein Froschherz stand bei Speisung mit diesem Serum sofort diastolisch still — und veraschten, ohne das Calciumoxalat zu entfernen. Die Lösung dieser Asche eines Serums, dessen Calcium nur entionisiert, seiner Gesamtmenge nach aber nicht verringert war, zeigte beim Vergleich mit Aschelösung von Normalserum keine herabsetzende Wirkung auf die Froschherzkontraktionen.

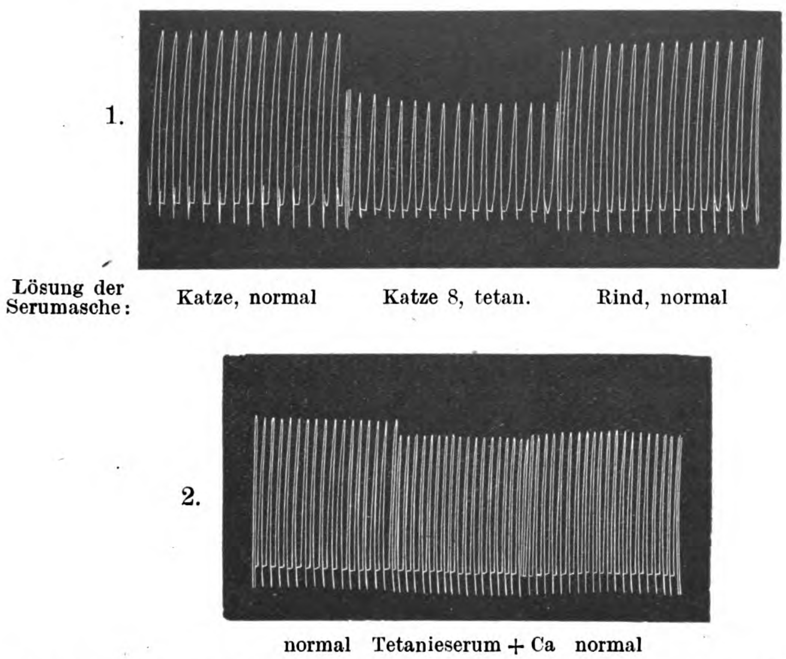
Unsere Methode der Herstellung von Aschelösungen der Sera normaler und tetanischer Katzen ermöglicht also die Frage zu entscheiden, ob bei Tetanie eine Verminderung des Gesamtcalciumgehaltes oder eine Entionisierung des Calciums vorliegt.

Verascht wurde das Tetanieserum 2 der Katze 5, das Tetanieserum 2 der Katze 6 und das Tetanieserum 2 der Katze 8. In allen drei Fällen setzten die Aschenlösungen die Kontraktionshöhen des Froschherzens wie bei den Serumproben selbst herab. Kurven 8 und 9 geben die Versuche mit der Serumaschenlösung von Katze 6 und 8 wieder, in ihnen konnte durch Zugabe von $CaCl_2$ die Differenz ausgeglichen werden, und zwar war bei Aschenlösung 6 ein Zusatz von 0,16 mg $CaCl_2$ krystallisiert zu der 1 ccm Serum entsprechenden Lösungsmenge, bei Aschenlösung 8 ein Zusatz von 0,22 mg notwendig, um die Differenz völlig oder nahezu völlig aufzuheben. (Zum Ausgleich der Differenz wurde beim nichtveraschten Tetanieserum der Katze 8 ebenfalls 0,22 mg benötigt.)

Es ist also bei der Tetanie der Katze der Gesamtcalciumgehalt des Blutserums vermindert. Das Defizit beträgt



Kurve 8. 1. **Wirkung der Aschenlösung von Normalserum und Tetanieserum der Katze** 6. 2. **Zusatz von** 0,16 **mg** $CaCl_2$ **crystallis. zu der 1 ccm Tetanieserum der Katze 6 entsprechenden Menge Aschelösung hebt den Unterschied auf.**



Kurve 9. **Wirkung der Aschenlösung von Normalserum der Katze und des Rindes und von Tetanieserum der Katze 8.** 2. **Zusatz von** 0,22 **mg** $CaCl_2$ **crystallis. zu der 1 ccm Tetanieserum der Katze** 8 **entsprechenden Menge Aschenlösung hebt den Unterschied nahezu auf.**

nach unseren Versuchen, bei denen $CaCl_2$ zum unveränderten Serum oder zur Lösung der Serumasche zugefügt wurde, 0,16—0,22 mg $CaCl_2$ crystallis. pro Kubikzentimeter Serum = 2,9—4,0 mg Ca pro 100 ccm Serum. Diese Mengen entsprechen 37—51 % der nach Abderhalden und 25—35 % der nach Heubner und Rona in 100 g bzw. 100 ccm Katzenserum enthaltenen Gesamtcalciummengen. Nun ist nach Rona und Takahashi, wie erwähnt wurde, etwa $^1/_4$ des Gesamtcalciums in nicht diffusibler, also auch nicht ionisierbarer Form vorhanden. Bei Berücksichtigung dieser Tatsache ergibt sich für das Tetanieserum ein Defizit an Calcium in diffusibler Form von rund 49—70 % gegenüber dem aus Abderhaldens Analyse errechneten Wert und von rund 34—46 % gegenüber den nach Heubner und Rona ermittelten Normalmengen.

Daß wir beim Vergleich der Wirkung des Tetanieserums und seiner Aschenlösung auf das Froschherz keinen Anhalt für einen Übergang der Calciumionen in wenig dissoziierende Kalksalze fanden, beweist nicht, daß eine solche Entionisierung nicht doch der Anlaß für die Senkung des Gesamtkalkgehaltes des Blutes bildet. Denn die nichtdissoziierten Kalksalzmoleküle werden vermutlich rasch durch Nieren und Darm entfernt werden.

Neben Säuren der genannten Art können Säuren, die schwer lösliche Kalksalze bilden, durch Ausfällung die Calciumionenkonzentration des Blutes vermindern und bei der Tetanie in Frage kommen. Kalkfällende Säuren bewirken bei Warmblütern alle das gleiche Vergiftungsbild (Friedenthal[1]): Ölsäure, Fluorwasserstoffsäure, Oxalsäure; Starkenstein[2]): Phosphorsäuren, Fluorwasserstoffsäure, Oxalsäure). Die Vergiftungserscheinungen sind eine Folge der Verarmung des Blutes an Calciumionen, denn die Einspritzung gelöster Calciumsalze hebt sie auf (Starkenstein).

Für die kalkfällende Phosphorsäure wurde die Senkung des Gesamtcalciumgehaltes des Blutes durch Binger[3]) und Greenwald[4]) analytisch nachgewiesen: auf intravenöse Infusion von Phosphaten sinkt der Calciumgehalt rasch und stark ab.

---

1) H. Friedenthal, Über die Giftwirkung der Seifen und der anderen kalkfällenden Mittel. Archiv f. (Anatomie und) Physiologie 1910, S. 145.

2) E. Starkenstein, Über die physiologische Wirkung calciumfällender Säuren und der Magnesiumsalze. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1914, Bd. 77, S. 45.

3) C. Binger, Journ. of Pharmacol. and exp. Therap. 1917, Bd. 10, S. 105, nach Chem. Zentralblatt 1919, S. 928.

4) J. Greenwald, Journ. of Pharmacol. and exp. Therap. 1918, Bd. 11, S. 281, nach Chem. Zentralblatt 1919, S. 200.

Wie wir einer brieflichen Mitteilung von Herrn Professor Biedl entnehmen, soll nach einer uns leider unzugänglichen Arbeit von Paton und Watanabe[1]) Guanidin, das nach diesen Autoren, wie erwähnt, bei Tetanie im Blut sich anstaut, zu einer Vermehrung der Phosphate und dadurch bedingten Senkung der Calciummengen des Blutes führen. — Wir beabsichtigten, auf diese Angaben, von denen wir erst bei Niederschrift dieser Arbeit Kenntnis erhielten, in einer weiteren Mitteilung einzugehen, sobald die Originalarbeit eingesehen werden konnte.

4. Calciumgehalt des Blutes bei Oxalatvergiftung.

Zu der Frage, ob eine Senkung des Kalkspiegels im Blute von der gefundenen Größenordnung das Zustandekommen der tetanischen Erscheinungen erklären kann, oder ob neben dem Kalkmangel noch eine Wirkung erregender Gifte anzunehmen ist, konnten wir infolge der Schwierigkeiten, Katzen zu beschaffen, nur einige orientierende Versuche anstellen.

Wenn der Calciummangel allein die Ursache der tetanischen Erscheinungen ist, so müssen sich gleiche Symptome, wie sie nach Epithelkörperchenentfernung auftreten, auch bei der Entionisierung des Blutcalciums durch Säuren, die mit Calcium wenig dissoziierende Salze bilden, auslösen lassen und es muß sich in diesem Falle am Froschherzen nachweisen lassen, daß im Stadium der durch solche Säuren verursachten Vergiftung die Calciumionenkonzentration im Serum etwa auf den gleichen Betrag herabgesetzt ist, wie bei der parathyreopriven Tetanie.

Katzen wurden durch intravenöse oder subkutane Einspritzungen von Natriumoxalat vergiftet. Nach Einsetzen der Vergiftungserscheinungen wurde Blut entnommen und dessen Serum mit dem zuvor gewonnenen Normalserum am Froschherzen verglichen.

Das Auftreten tetanischer Erscheinungen hängt von der Vergiftungsgeschwindigkeit ab. Nach der Einspritzung rasch tötender großer Dosen (z. B. 0,25 g pro Kilo Katze subkutan) sind sie durch die rasch zunehmende Lähmung überdeckt. Das Tier liegt bald in Seitenlage, die Atmung wird zunehmend flacher und langsamer, und der Tod tritt ein, ohne daß Krämpfe erscheinen. Das solchem Tier kurz vor dem Tode entnommene Blut gerinnt nur unvollkommen, das Serum macht am Froschherzen eine sofortige und fast vollkommene Lähmung in diastolischer Stellung: bei der akuten Oxalatvergiftung

1) Journ. of biolog. Chemistry Bd. 36.

tritt also der Tod (durch Atemstillstand) erst dann ein, wenn das Calcium des Blutes fast völlig entionisiert ist.

Bei langsam verlaufender Oxalatvergiftung (z. B. nach 0,05 g pro Kilo) können tetanische Erscheinungen auftreten. Die Tiere machen, wie nach Nebenschilddrüsenentfernung, einen trägen Eindruck, es tritt Muskelschwirren auf und der Gang der Hinterbeine wird spastisch. Das Serum solcher Tiere setzt die Kontraktionshöhen des Froschherzens etwa ebenso stark herab (auf $^2/_3$—$^1/_2$), wie wir es bei der parathyreopriven Tetanie fanden. So weit unsere wenigen Versuche einen Schluß erlauben, sprechen sie dafür, daß der Verlust an Calciumionen im Serum nach der Nebenschilddrüsenentfernung allein genügt, um die Tetanie zu erklären. Auch Binger fand, daß bei einer Senkung des Ca-Gehaltes auf $^2/_3$ durch intravenöse Infusion von neutralen oder alkalischen Phosphatlösungen tetanische Erscheinungen zu beobachten sind.

Zusammenfassung.

1. Das ausgeschnittene Froschherz wird als Indikator für die Höhe der Calciumionenkonzentration im Serum benutzt.

2. Tauscht man das ein Froschherz speisende normale Serum einer Katze gegen das Serum der gleichen, durch Thyreoparathyreoidektomie tetanisch gemachten Katze aus, so sinken die Kontraktionshöhen augenblicklich ab, wie es bei Verringerung der Calciumionenkonzentration der ein Froschherz speisenden Salzlösung der Fall ist. Diese Wirkung des Tetanieserums kann schon wenige Stunden ($6^1/_2$) nach der Operation beginnen, sie ist während der Dauer der Tetanie ausnahmslos zu beobachten und bei Ausheilung der Tetanie schwindet sie wieder.

3. Daß die herabsetzende Wirkung des Tetanieserums auf die Kontraktionshöhen des Froschherzens die Folge einer Störung des Kationengleichgewichtes durch Verminderung der Calciumionenkonzentration ist, ergibt sich mit Wahrscheinlichkeit aus der Tatsache, daß die Wirkung durch Calciumchloridzusatz zum Tetanieserum völlig ausgeglichen werden kann (eine Ausnahme); bewiesen wird sie durch Versuche, in denen die Normalsera und Tetaniesera mit physiologischer Kochsalzlösung bis auf das 100fache verdünnt wurden, wobei die Unterschiede in den Kontraktionshöhen bestehen blieben und durch Versuche, in denen die Sera verascht wurden, die Asche wieder gelöst wurde und die Aschenlösung in das Froschherz gegeben wurde. Auch bei Speisung mit den Aschenlösungen der Tetaniesera sinken die Amplituden des Froschherzens regelmäßig ab und auch jetzt läßt

sich das Defizit an Kontraktionshöhen durch $CaCl_2$-Zugabe ausgleichen.

4. Die Versuche mit den Serumaschen beweisen, daß bei der Tetanie nicht nur eine Entionisierung des Kalkes durch Säuren, die wenig dissoziierende Kalksalze bilden, vorliegt, sondern daß der Gesamtkalk des Serums absinkt. Unentschieden bleibt, ob eine solche Calciumentionisierung durch Säuren nicht doch die Ursache des Kalkverlustes ist.

5. Durch Zugabe von etwa 3—4 mg Ca zu 100 ccm Tetanieserum wird die herabsetzende Wirkung desselben auf die Kontraktionshöhe des Froschherzens ausgeglichen. Hieraus ergibt sich, daß etwa 50—70% des nach Abderhaldens Analysen berechneten Gehalts des Serums an diffusiblem Calcium fehlen. (Nach den Bestimmungen von Heubner und Rona, die erheblich mehr Calcium im Serum fanden, wird ein Defizit von etwa 35—45% berechnet.)

6. Es scheint, daß dies Calciumdefizit im Serum allein genügt, um das Zustandekommen der tetanischen Erscheinungen zu erklären. Denn wenn das Serum von Katzen, die mit Natriumoxalat vergiftet wurden und die tetanische Erscheinungen zeigten, am Froschherz geprüft wurde, so wurde ein gleich starkes Absinken der Kontraktionshöhen wie bei Tetanieserum beobachtet.

X.

Aus der Medizinischen Klinik Würzburg.

Über die Veränderungen im Blut nach Harnstoffgaben.

Von

Privatdozent Dr. **Nonnenbruch.**

Die Bestimmung des Reststickstoffs im Blut ist seit den wichtigen Untersuchungen von Strauß über die Bedeutung des Reststickstoffs bei der Beurteilung von Nierenkranken eine der geläufigsten Untersuchungen im klinischen Laboratorium geworden. Seit wir durch Bang gelernt haben, auch mit wenigen Tropfen Bluts zuverlässige Harnstoff- und Stickstoffbestimmungen zu machen, ist die Verfolgung aller einschlägigen Fragen bedeutend erleichtert worden und es wurde möglich, sich in beliebigen Zeitabständen über das Verhalten des Rest-N und des Harnstoffs im Blut unter bestimmten Verhältnissen zu orientieren.

Der Rest-N im Blut beträgt nach der Methode von Bang morgens vor dem Frühstück beim Normalen durchschnittlich 25 mg in 100 ccm Blut (1). Davon entfallen auf den Harnstoff-($\overset{+}{U}$) 15 mg. Das Verhältnis des $\overset{+}{U}$-N zum Nicht-$\overset{+}{U}$-N beträgt nach Bang 1,2:1. Ähnliche Werte fanden mit anderer Methode v. Monakow (2), Rosenberg (3), Jansen (4) u. a. Beim Kaninchen liegen die Werte nach Bang (1) etwas höher, nämlich für den Rest-N durchschnittlich bei 33 mg und für $\overset{+}{U}$ bei 16 mg. Über die Verteilung des $\overset{+}{U}$-N und Nicht-$\overset{+}{U}$-N zwischen Blutkörperchen und Plasma meint Bang, man sollte erwarten, daß der leicht diffundierbare Harnstoff gleich verteilt ist und die Aminosäuren sich nur im Serum befinden. Dagegen fand aber Bang die interessante Tatsache, daß die Blutkörperchen meist mehr Aminosäuren enthalten wie das Serum, während der Harnstoff sich meist gleichmäßig verteilt, und schloß daraus,

daß die Blutkörperchen die Aminosäuren entweder durch eine spezifische Zellfunktion aufnehmen oder daß die Aminosäuren in ihnen selbst entstehen und daß die Aminosäuren im Blut nicht immer aus der Nahrung stammen, sondern aus den Geweben und den Blutkörperchen. Nach einer eiweißreichen Mahlzeit steigt der $\overset{+}{U}$ im Blut an und erhöht so den Rest-N bis auf etwa 40 mg. Wird gleichzeitig reichlich Flüssigkeit zugeführt, so bleibt dieser Rest-N-Anstieg ganz oder fast ganz aus, ebenso wie auch der Rest-N-Anstieg im Hunger bei gleichzeitiger reichlicher Flüssigkeitszufuhr ausbleibt. Das Ansteigen des Rest-N bei Nierenkranken erfolgt auch zum größten Teil durch Ansteigen der $\overset{+}{U}$-Komponente. (Rosenberg.)

Wie sich das Blut Nierengesunder nach Harnstoffgaben verhält, hat vor allem v. Monakow genauer verfolgt. Er fand, daß Harnstoffgaben den Bluthamstoff sehr rasch und recht beträchtlich in die Höhe setzen; nach einmaliger Gabe von 20 g per os steigt der Blutharnstoff beim Normalen schon nach $^1/_4$ Stunde an und erreicht nach 2 Stunden den Kulminationspunkt und senkt sich dann in charakteristischer Kurve innerhalb 24 Stunden wieder nahe zum Ausgangsniveau, ohne dies aber ganz zu erreichen. In der Regel findet sich 24 Stunden nach $\overset{+}{U}$-Gabe noch eine geringe Vermehrung des Blut-$\overset{+}{U}$ und dementsprechend wird die Harnstoffzulage in der Regel erst am 2. Tage vollständig eliminiert. Gibt man 24 Stunden nach der ersten $\overset{+}{U}$-Zulage eine zweite Harnstoffabgabe von 20 g, so wird diese beim Normalen quantitativ in 24 Stunden eliminiert. Die Blutharnstoffkurve erreicht am Ende des 2. Tages das Ausgangsniveau, das sie vor der zweiten Harnstoffgabe hatte, mit anderen Worten es gelingt beim Normalen nicht, das Ausgangsniveau des Blutharnstoffs durch wiederholte Harnstoffgaben (von 20 g) in die Höhe zu treiben. Die Harnstoffmengen, die in v. Monakows Versuchen im Blut erschienen, waren aber im Vergleich zu der Harnstoffaufnahme nur gering. Gewöhnlich stieg der Harnstoffgehalt des Blutes nicht über 0,060 %. Die Hauptmenge des aufgenommenen Harnstoffs muß also in die Gewebe gegangen sein.

Der Harnstoff ist eine sehr permeable Substanz und man sollte deshalb erwarten, daß er sich gleichmäßig auf die verschiedenen Gewebe und das Blut verteilt. So fanden es auch Marshall und Davis (5), die bei nephrektomierten Tieren Harnstoff einspritzten und zeigen konnten, daß der $\overset{+}{U}$-Gehalt der verschiedenen Gewebe sehr bald nach der Injektion dem des Blutes entsprach. In einem Gegen-

satz dazu stehen aber die Versuche von Lichtwitz (6), der in einer sehr großen Anzahl von Fällen den Rest-N vor und nach einer Gabe von 20 g $\overset{+}{U}$ unter gleichzeitiger Feststellung der N-Ausscheidung durch den Harn bestimmte. Er stellte vor der $\overset{+}{U}$-Gabe und 5 Stunden nach der $\overset{+}{U}$-Gabe den Rest-N im Blut fest und berechnete daraus, daß in seinen Fällen nach 5 Stunden ein ganz wechselnder Prozentsatz des noch retinierten Harnstoffs im Blut war. In zwei Fällen war der Rest-N im Blut nach 5 Stunden gar nicht erhöht, trotzdem noch über die Hälfte des $\overset{+}{U}$ retiniert wurde. Es ergab sich also, daß auch bei erheblicher N-Zurückhaltung der Rest-N-Wert normal sein kann und Lichtwitz sagt, daß der retinierte Rest-N sehr verschieden verteilt ist auf das Blut und den übrigen Körper und daß der Schlüssel dieser Verteilung bisher unbekannt ist. Auch Rosenberg (4) kommt auf Grund seiner Bilanzaufstellung dazu, daß die Höhe der Blutretention der der Gesamtretention keineswegs proportional geht, sondern gewissen Schwankungen unterworfen sein kann, ohne daß wir die Gründe dafür im einzelnen Fall übersehen.

Bang gab 10 g $\overset{+}{U}$ an Kaninchen per os und fand schon 5 Minuten nach der $\overset{+}{U}$-Gabe ein Ansteigen des Rest-N. Nach 1 Stunde hatte der Rest-N den Höhepunkt erreicht. Der Rest-N-Anstieg entsprach aber nicht mehr als einer 0,2%igen Harnstofflösung, die Hauptmenge des Harnstoffs war also auch hier in den Geweben geblieben. Auch nach Bangs Rechnung ist die Verteilung des Harnstoffs keine gleichmäßige, sondern die Gewebe nehmen mehr Harnstoff auf und Bang meint, daß die Gewebe die Eigenschaft besitzen, den $\overset{+}{U}$ aktiv aufzunehmen und als komplexe Verbindung zu fixieren, wodurch der sonst eintretende bedeutende osmotische Überdruck ausgeglichen werden kann. Nach intravenöser $\overset{+}{U}$-Injektion fand Bang auch, daß der größte Teil sofort aus dem Blut verschwindet und daß der Rest-N nicht wesentlich mehr ansteigt als bei den Resorptionsversuchen. v. Monakow (2) fand 2 Stunden nach intravenöser Injektion von 11 g $\overset{+}{U}$ den Rest-N nur um 17 mg vermehrt. Für das sehr rasche Ansteigen des Rest-N im Blut nach peroraler Harnstoffgabe macht Bang die Permeabilität des $\overset{+}{U}$ verantwortlich. Gab er das weniger permeable Glykokoll, so stieg der Rest-N erst nach 15 Minuten an. Wie rasch der lipoidlösliche Harnstoff durch die Gefäßwände hindurchgeht, zeigen besonders deutlich auch die Versuche von Wessely (7).

Er injizierte bei Kaninchen je 1,0 hypertonische unter sich isotonische Lösungen von Harnstoff (7,25 %), Traubenzucker (19,5 %), Kochsalz (4,0 %) und Rohrzucker (35 %) in das subconjunktivale Bindegewebe und fand nach 30 Minuten noch 0,6 $\overset{+}{\text{U}}$, 1,0 Traubenzucker, 1,2 NaCl, 1,8 Rohrzucker.

Daß die Hauptmenge des peroral oder intravenös verabfolgten Harnstoffs zunächst in die Gewebe geht, entspricht einem allgemeinen Gesetz.

Die Gewebe stellen nach Magnus (8) ein außerordentlich leistungsfähiges Depot dar, in welchem überschüssiges Wasser und Salz abgelagert werden kann. So wissen wir, daß bei intravenöser Injektion verschieden konzentrierter Kochsalzlösungen diese schon am Ende der Injektion fast vollständig in die Gewebe übergegangen sind (Magnus, Schlayer und Schmid (9) u. a.). Ebenso ist es mit der Injektion von Zuckerlösungen, Harnsäurelösung usw. und Hamburger (10) fand, daß bei intravenöser Injektion von Salzlösungen nicht nur die Moleküle des eingespritzten Salzes, sondern auch alle übrigen im Blut gelösten Bestandteile in die Gewebe übergehen, so bei der Infusion hypertonischer Na_2SO_4-Lösung auch das NaCl. Für das Wasser hat Engels (11) gefunden, daß die Hauptmenge in den Muskeln abgelagert wird. Das NaCl scheint in der Hauptsache in der Haut deponiert zu werden.

Wo die Hauptdepots für den Harnstoff sind und ob es überhaupt für den Harnstoff in dieser Beziehung eine Gesetzmäßigkeit gibt, ist noch nicht genügend sicher. Schöndorff (12) hat ausführliche Untersuchungen über den $\overset{+}{\text{U}}$-Gehalt der Organe und Gewebe gemacht. Er fand bei normalen Tieren in allen Geweben mit Ausnahme der Muskeln, des Herzens und der Niere ungefähr dieselben $\overset{+}{\text{U}}$-Mengen wie im Blut. Ebenso haben Marshall und Davis (5) gezeigt, daß retinierter Harnstoff sich im Blut und in den verschiedenen Organen in ziemlich gleichmäßiger Weise ansammelt. Andrésen (13) fand eine gleichmäßige Verteilung des Harnstoffs zwischen Blut, Organen und Sekreten. Eine Ausnahme bildeten Tränen und Schweiß, die bis zum dreifachen Gehalt gegenüber dem Blut augereichert sein konnten. Becher (14) fand bei nephrektomierten Hunden die stärkste Rest-N-Anhäufung im Blut, dann folgten Milz, Leber, Muskulatur und die anderen Gewebe. Unter normalen Verhältnissen enthielten die Gewebe wesentlich mehr nicht koagulablen Stickstoff als das Blut. Durch Umrechnung auf das Gewicht der einzelnen Organe stellte sich heraus, daß nach der Nephrektomie

bei weitem der meiste Rest-N in der Muskulatur abgelagert wurde. Rosenberg (3) untersuchte die Organe von azotämischen Nierenkranken und fand, daß der Rest-N des Muskels erst dann anstieg, wenn der des Blutes eine gewisse Schwelle überschritten hatte, die nach seinem bisherigen Material im allgemeinen bei etwa 1,7 g pro mille lag. Die stärkste Zunahme fand er beim Blut-Rest-N. Auch nach Umrechnung auf die Gewichte ergab sich, daß die absolute Zunahme des Muskel-Rest-N die des Blut-Rest-N nur bei hoher Azotämie übertraf. Rosenberg untersuchte auch die einzelnen Komponenten des Rest-N und fand, daß der Muskel-$\overset{+}{\text{U}}$ schon frühzeitig ansteigt bei gleichbleibendem Gesamt-Rest-N, also bei gleichzeitiger Abnahme anderer Rest-N-Glieder (Aminosäuren?).

Versuche.

Im folgenden seien nun Versuche mitgeteilt, die sich mit dem Verhalten des Blutes nach Harnstoffgaben beschäftigen, die teils per os, teils intravenös und einmal auch in das ödematöse Bein verabfolgt wurden.

Es wurde der Rest-N im Blut nach der Mikromethode von Bang dabei fortlaufend bestimmt und daraus auf das Verhalten des eingeführten Harnstoffs im Blut geschlossen. Meistens wurde nur der Rest-N im Gesamtblut bestimmt, einige Male erfolgte auch noch außerdem eine Rest-N-Bestimmung im Serum. Da nach den Angaben früherer Untersucher Änderungen im Rest-N nach $\overset{+}{\text{U}}$-Gaben auf die $\overset{+}{\text{U}}$-Komponente zu beziehen sind, konnten wir uns für unsere Untersuchungen auf die Gesamtrest-N-Bestimmung beschränken. Es wurden stets Doppelbestimmungen gemacht, die gut übereinstimmende Werte ergaben.

Neben dem Verhalten des Rest-N suchten wir auch durch fortlaufende Bestimmung der Erythroczytenzahl, der aus den Refraktionswerten bestimmten Serumeiweißwerte und der Serumkochsalzwerte kennen zu lernen, wie der Austausch zwischen Geweben und Blut durch Harnstoffgaben beeinflußt wurde, so wie wir in einer früheren Arbeit die Veränderungen des Blutes nach Traubenzuckerinfusionen studiert hatten. Wir wollten dabei sehen, ob sich aus diesen Zahlen irgendwelche Schlüsse auf die Art der diuretischen Wirkung des Harnstoffs machen ließen. Die Blutentnahme erfolgte aus der Fingerbeere nach heißem Handbad mit Frottage (Nägeli 15, Bogendörfer und Nonnenbruch 16).

Versuche mit Harnstoffgabe per os.

Versuch 1.

Dr. S., Arzt. Gesund. Während 7 Vortagen annähernd konstante Nahrung und Flüssigkeitszufuhr bei einer Diurese von etwa 2000 und einer $\overset{+}{\text{U}}$-Ausscheidung von etwa 40 g. Der Rest-N-Wert im Gesamtblut

schwankte bei täglicher Untersuchung morgens nüchtern zwischen 0,029 und 0,035 %. Am 1. XII. 1919 wurden ceteris paribus morgens von 8,15—9,00 Uhr 40 g $\overset{+}{U}$ per os verabreicht. Die Diurese stieg an diesem Tag auf 2500 und es wurden damit 86,29 g $\overset{+}{U}$ ausgeschieden. Die Zulage wurde also an einem Tag erledigt. Die größte $\overset{+}{U}$-Konzentration der Urineinzelportionen betrug 5,1 %. Am folgenden Tag blieb bei gleichbleibender Kost und Flüssigkeitszufuhr die Harnstoffausscheidung bei nur 26 g $\overset{+}{U}$ im 24-Stunden-Harn gegen die Vortage zurück. Im Blut war der Rest-N 1 Stunde nach beendigter $\overset{+}{U}$-Zufuhr erst auf 0,039 % gestiegen und erreichte maximal nach 8 Stunden nur 0,062 %. Am anderen Morgen war der Rest-N noch erhöht, trotzdem die Zulage schon erledigt war. Erst am 3. Tag war wieder der normale Rest-N-Wert erreicht von 0,035 %. Dieses Absinken des Rest-N vom 2. zum 3. Tag ging aber ohne eine vermehrte $\overset{+}{U}$-Ausscheidung vor sich, es blieb im Gegenteil die $\overset{+}{U}$-Ausscheidung beträchtlich zurück und betrug nur 26 g gegen 40 g in den Vortagen. Die Annahme, daß durch die $\overset{+}{U}$-Gabe ein toxischer Eiweißzerfall stattgefunden habe und die Ursache des hohen Rest-N am 2. Tag war, muß also abgelehnt werden, wenn man nicht zu der gesuchten Annahme greifen will, daß zuerst der Rest-N durch toxischen Eiweißzerfall erhöht wurde und dann durch Wiederverwertung der Eiweißschlacken zum intermediären Neuaufbau N-haltiger Körper absank. Es soll damit aber nicht gesagt werden, daß solch eine Wiederverwertung nicht zur Erklärung gewisser Schwankungen in der N-Bilanz menschlicher Nephropathien sehr gut herangezogen werden kann (Rosenberg 13).

Der Rest-N war also in diesem Fall noch beträchtlich erhöht zu einer Zeit, wo die Zulage schon ausgeschieden war und keine N-Retention mehr vorlag. Der Versuch zeigte, daß ein hoher Rest-N kein Beweis für eine N-Retention zu sein braucht.

Versuch 2.

Dr. S. Wiederholung des obigen Versuchs, nachdem die Versuchsperson seit 8 Tagen ceteris paribus täglich 6 Liter Flüssigkeit zu sich nahm. Die Urinmengen betrugen dabei etwa 6 Liter, die $\overset{+}{U}$-Ausscheidung war gestiegen und betrug 50—60 g. Eine genau gleichmäßige Kost konnte aus äußeren Gründen nicht gegeben werden, so daß dadurch die Schwankungen erklärt sind. Die Zulage von 40 g $\overset{+}{U}$, die wie beim Vorversuch morgens zwischen 8,30 und 8,50 Uhr aufgenommen wurde, gelangte bei der reichlichen Flüssigkeitszufuhr rasch zur Ausscheidung. Bereits nach 9 Stunden waren 54,6 g $\overset{+}{U}$ ausgeschieden und in 24 Stunden enthielt der Harn 123,7 g $\overset{+}{U}$. Entsprechend verhielt sich in diesem Falle auch der Rest-N im Blut,

der 3 Stunden nach der $\overset{+}{U}$-Gabe auf 0,078 % anstieg und nach *8 Stunden beinahe den Ausgangswert wieder erreichte.*

Die Ursache der rascheren $\overset{+}{U}$-Ausscheidung in diesem Versuch war in der reichlicheren Flüssigkeitszufuhr und der dadurch bedingten stärkeren Diurese zu suchen. Bei der Beobachtung der übrigen Blutbefunde fiel vor allem ein erheblicher Sturz des Serumkochsalzes nach der Harnstoffgabe auf, der den ganzen Tag über anhielt. In den übrigen Werten fanden sich auch hier keine besonderen Schwankungen. Es bestand eher eine Neigung zur Verdünnung wie zur Konzentrierung.

Versuch 3.

H. *Diabetes insipidus.* Es handelte sich um einen echten Diabetes insipidus. Die täglichen Urinmengen betrugen 12—14 Liter. Auf Pituglandol sank die Urinmenge auf 7 Liter und das spezifische Gewicht der Einzelportionen stieg bis auf 1007. An ihm sollte gezeigt werden, welchen Einfluß die große Flüssigkeitszufuhr auf den $\overset{+}{U}$-Versuch hat. Er bekam morgens 8,30 Uhr 20 g $\overset{+}{U}$ per os. Der Rest-N sank darauf sukzessive von 0,034 % vor dem Versuch bis auf 0,018 %. Eine Bilanz wurde nicht aufgestellt. *Hier hatte also die $\overset{+}{U}$-Gabe gar kein Ansteigen des Rest-N zur Folge gehabt und führte sogar zu einem erheblichen Absinken des Rest-N im Blut.* Auffallend waren die starken Schwankungen der Blutkonzentration. Besonders hervorgehoben sei wieder der Abfall des Serumkochsalzes.

Versuch 4.

M. *65 Jahre. Emphysem. Abgelaufene hämorrhagische Nephritis.* Blutdruck 110 mm. Ödem Ø. Urin ohne Befund. Wasserversuch gut erledigt. Gute Konzentrationsfähigkeit. Am Tag vor der $\overset{+}{U}$-Gabe und am Versuchstag selbst bekam er eine eiweißarme Kost (etwa 30 g Eiweiß). Am Versuchstag erhielt er morgens nüchtern 1 Liter Tee mit 20 g $\overset{+}{U}$. Er schied bis abends 7 Uhr 14,79 g $\overset{+}{U}$ bei einer Urinmenge von 530 ccm und bis zum anderen Morgen in weiteren 1150 ccm Harn noch weitere 15,96 g $\overset{+}{U}$ aus. Der Rest-N im Blut stieg von 0,029 zunächst an bis 0,056 % und sank bereits 2 Stunden nach beendigter $\overset{+}{U}$-Zufuhr bis auf 0,022 % und blieb auch nach 4 Stunden noch so niedrig. Am Abend stieg dann der Rest-N von neuem an und erreichte am anderen Morgen, als die Zulage schon ausgeschieden war, mit 0,081 % den höchsten Wert. *Die Rest-N Kurve zeigte also zwei Erhebungen, eine erste nach der $\overset{+}{U}$-Aufnahme und eine zweite in der Zeit der großen Ausschwemmung. In der Zwischenzeit sank die Kurve sogar unter den Ausgangswert.*

Ein ähnliches Verhalten ist von Gudzent (17) für die Harnsäurekurve nach intravenöser Zufuhr von Mononatriumurat angegeben worden

und ist von Christoffel (18) nach intravenöser Traubenzuckerinfusion an der Blutzuckerkurve beobachtet worden. Es zeigt an, daß der $\overset{+}{U}$ zuerst über das Blut in die Gewebe geht und dann erst von dort wieder zurück in das Blut und zur Ausscheidung gelangt. Dieser Weg des $\overset{+}{U}$ drückt sich durchaus nicht immer so deutlich in der Blutkurve aus. In unserem Falle hat es dazu geführt, daß der Rest-N im Blut normal war zur Zeit der größten $\overset{+}{U}$-Retention, so daß diese durch die Bestimmung des Rest-N allein um diese Zeit nicht zu erkennen gewesen wäre. In dem hohen Rest-N am anderen Morgen, nachdem die $\overset{+}{U}$-Zulage schon ausgeschieden war, begegnen wir wieder der gleichen Beobachtung wie in Versuch 1.

Bei der Beobachtung der übrigen Blutwerte fiel auch hier ein erheblicher Sturz des Serumkochsalzes nach der $\overset{+}{U}$-Gabe auf, die hier zusammen mit 1 Liter Tee verabreicht wurde. Auf diese rasche große Flüssigkeitszufuhr mag auch das Sinken der Erythrozyten und des Serumeiweißwertes um 9 Uhr bezogen werden. Im übrigen waren auch in diesem Versuch die Veränderungen der Gesamtblutkonzentration nach der Aufnahme von *20 g* $\overset{+}{U}$ nur gering und zeigten nichts Charakteristisches.

Versuch 5.

K. 68 Jahre. Hemiplegie rechts und Aphasie. Cystitis. Monströses Ödem besonders auf der gelähmten Seite. Urinmengen nicht sicher festzustellen (etwa 600—1000). Spezifisches Gewicht maximal 1022. Eiweiß + (Trübung). Blut 0. Wir bestimmten bei ihm fortlaufend vor und nach $\overset{+}{U}$-Gabe den Rest-N-Wert im Gesamtblut, im Serum und im Ödem, das durch Punktion aus dem rechten Bein gewonnen wurde. Der Rest-N-Wert des Ödems und der Höhlenergüsse wird im allgemeinen als übereinstimmend mit dem des Blutes angegeben. In unserem Falle war der Rest-N-Wert im Ödem vor der $\overset{+}{U}$-Gabe etwas niedriger als im Blut. Gesamtblut und Serum ergaben gleiche Rest-N-Werte. Nach der $\overset{+}{U}$-Gabe (20 g per os) stieg der Rest-N im Blut und Serum rasch an. Im Ödem folgte der Anstieg des Rest-N erst einige Stunden später nach und war auch nicht so hoch wie im Blut. 23 Stunden nach der $\overset{+}{U}$-Gabe war der Rest-N-Wert im Serum und Ödem noch beträchtlich erhöht, im Gesamtblut war beinahe der Ausgangswert wieder erreicht. Es traten also nach der $\overset{+}{U}$-Gabe geringe Unterschiede im Rest-N-Werte des Gesamtblutes und des Serums auf und auch beträchtliche Unterschiede im Rest-N-Werte von Blut und Ödemflüssigkeit. Nach den Untersuchungen von Bang ist es wahrscheinlich, daß die Unterschiede im Rest-N-Werte von Gesamtblut und Serum nicht auf die $\overset{+}{U}$-Komponente des Rest-N, sondern auf den Nicht-$\overset{+}{U}$-N-Anteil zu beziehen sind. In unserem Falle erhoben

sich die Unterschiede kaum über die Fehlergrenze und es sollen deshalb keine zu großen Schlüsse daraus gezogen werden. Viel auffallender war das starke Zurückbleiben des Rest-N im Ödem. *Es bildete den Beleg dafür, daß der $\overset{+}{U}$ sich ungleichmäßig in den Säften verteilt trotz seiner hohen Permeabilität.*

Es sei hier an einen analogen Versuch von *Thannhauser* (19) bei einem ödematösen Nephritiker erinnert, wo nach Kochsalzgabe das NaCl im Ödem zunächst viel stärker anstieg als im Blut, dann aber unter den Blutwert absank. Hier wurden aktive Zellprozesse für diesen Unterschied verantwortlich gemacht. Vielleicht spielen in unserem Falle, wo das Verhältnis ein umgekehrtes ist, doch auch solche eine Rolle, wird doch auch für die Harnstoffkonzentration in der Niere eine aktive Zelltätigkeit anerkannt.

Versuch mit Harnstoffinjektion in das Ödem.

Versuch 6.

Dem gleichen Patient K. (Versuch 5) wurden 100 ccm 10%iger $\overset{+}{U}$-Lösung in das stark ödematöse rechte Bein subkutan eingespritzt und dabei wurde der Rest-N im Gesamtblut, im Serum und im Ödem fortlaufend bestimmt. Die Entnahme der Ödemflüssigkeit erfolgte entfernt von der Injektionsstelle. Es zeigte sich, daß die Rest-N-Werte im Serum durchschnittlich etwas höher lagen wie im Gesamtblut. Der Ausgangswert des Rest-N im Ödem war gleich dem im Serum. 20 Minuten nach der $\overset{+}{U}$-Injektion waren die Rest-N-Werte sowohl im Blut wie im Serum noch kaum merklich erhöht. Im Verlauf der nächsten Stunde stieg dann der Rest-N im Blut mäßig an. $7^1/_2$ Stunde nach der Injektion zeigte sich bereits wieder ein Sinken der Blutwerte. Ganz anders verhielt sich der Rest-N im Ödem. Hier erfolgte nach der $\overset{+}{U}$-Injektion ein Absinken des Rest-N und erst nach $7^1/_2$ Stunden, als der Rest-N im Blut zu sinken anfing, machte sich ein Steigen des Rest-N im Ödem bemerkbar. Leider wurde der Versuch hier abgebrochen. *Die gerade entgegengesetzt verlaufenden Kurven der Rest-N-Werte im Blut und Ödem nach der $\overset{+}{U}$-Injektion lassen auch hier darauf schließen, daß für die Rest-N-Anreicherung in den einzelnen Geweben und Körperflüssigkeiten aktive Prozesse eine Rolle spielen, die zu einer Divergenz der Rest-N-Werte im Blut und in den Ödemen führen können.*

Versuche mit intravenöser Harnstoffinjektion.

Des weiteren haben wir Versuche mit intravenöser Harnstoffinjektion gemacht. Injiziert man reine Harnstofflösung, so tritt auch bei Blutisotonie dieser Lösung Hämolyse und Hämoglobinurie ein. Verabfolgt man den $\overset{+}{U}$ aber in physiologischer NaCl-Lösung, so bleibt diese Hämolyse aus. Daraus ist zu schließen, daß die Ursache der Hämolyse nicht in einem Angriff des $\overset{+}{U}$ auf die Wandsubstanz der roten Blutkörperchen, sondern

in der Permeabilität des $\overset{+}{U}$ für Blutkörperchen zu suchen ist, infolge deren er für Blutkörperchen keine osmotische Wirksamkeit entfaltet. Die Blutkörperchen werden deshalb in reiner $\overset{+}{U}$-Lösung ebenso aufgelöst wie in destilliertem Wasser (Grijns 20). Auch in einer 20%igen Lösung von $\overset{+}{U}$ in physiologischer NaCl-Lösung blieb in von uns angestellten Versuchen in vitro jegliche Hämolyse aus.

Versuche mit intravenöser Harnstoffzufuhr beim Menschen.

Versuch 7.

H. 56 Jahre. Magenkarzinom. Marantische Ödeme. Urinmengen etwa 2000 bei spezifischem Gewicht bis 1020 im Tagesharn. Eiweiß 0. Am 14. V. 1920 wurden morgens 11,40—12,00 Uhr 200 ccm 10%ige $\overset{+}{U}$-Lösung intravenös injiziert. Die Injektion verursachte keinerlei Beschwerden. Die Diurese stieg nach der Injektion nicht merklich an und die Gesamturinmenge war am Harnstofftag nicht größer als die übrigen Tage. Die $\overset{+}{U}$-Ausscheidung betrug bis zum anderen Morgen 8 Uhr 42 g. Ein sehr auffallendes Verhalten zeigte der Rest-N im Blut. Dieser stieg von dem hochgelegenen Ausgangswert von 0,070% unmittelbar nach der Injektion an auf 0,109%. Nach 1 Stunde war der Ausgangswert wieder erreicht und dann sank der Rest-N auf ganz niedere normale Werte, obgleich bis dahin, wie die Untersuchung der Urineinzelportionen ergab, noch nicht die Hälfte der $\overset{+}{U}$-Zulage ausgeschieden war. Die weitere Diurese und $\overset{+}{U}$-Ausscheidung erfolgte dann ohne einen erneuten Anstieg des Rest-N, der auch 3 Tage später noch nicht über die Norm gestiegen war. Hier war also die $\overset{+}{U}$-Ausscheidung unter einem Absinken des erhöhten Ausgangswertes erfolgt und es war auch hier wieder der Zustand einer erheblichen $\overset{+}{U}$-Retention bei normalem Rest-N-Wert zu beobachten.

Die Beobachtung der übrigen Blutwerte zeigte eine erhebliche Hydrämie und wohl auch Anämie mit niederer Blutkörperchenzahl und einem niederen Serumeiweißwert. Das Blut gleicht hier dem bei der Ödemkrankheit, mit der solche Zustände von marantischem Ödem viele Ähnlichkeit haben. Der niedere Kochsalzgehalt im Serum wurde auch von Jansen (4) in einigen seiner Fälle beobachtet. Einen Gegensatz bildete nur der hohe Rest-N-Ausgangswert, der bei dem Ödemkranken in der Regel sogar erniedrigt gefunden wurde. Auf die $\overset{+}{U}$-Injektion ging die Zahl der roten Blutkörperchen unmittelbar in die Höhe, der Serumeiweiß- und Kochsalzwert sanken gleichzeitig. Es muß also eine an Eiweiß- und Kochsalz reichere Flüssigkeit als das Blutserum in die Gewebe ausgetreten sein. Es beteiligen sich eben an dem Austausch zwischen Geweben und Blut bei intravenöser Infusion von Salzlösungen nicht nur die Moleküle des eingespritzten Salzes, sondern auch alle anderen im Blut gelösten Bestandteile (Magnus, Hamburger u. a.). Später erfolgte dann wieder,

wie die Blutkörperchenzahl angibt, ein erheblicher Einstrom aus den Geweben ins Blut. Der Serumeiweißwert ging aber dabei in die Höhe, so daß die einströmende Flüssigkeit als eiweißreich angenommen werden mußte. Im Serumkochsalzwert traten weiter nur geringe Schwankungen auf.

Versuch 8.

M. Nephritis. Herzinsuffizienz. Ödem etwa 6 Kilo. Blutdruck 150 mm. Urin dunkel, vom Aussehen des Stauungsharns, spezifisches Gewicht 1025. Eiweiß $^1/_2$ Volumen. Sanguis 0. Dyspnoe, Cyanose. Dilatatio cordis mit regelmäßiger Aktion und reinen Tönen. Andeutung von Galopprhythmus. Diurese die ersten 3 Tage unter Trockenkost 800. Am 4. Tag wurden vormittags 100 ccm 10%iger $\overset{+}{U}$-Lösung in 0,85%iger NaCl-Lösung intravenös injiziert. Es wurden am Versuchstag 1840 ccm Harn mit 25,6 g $\overset{+}{U}$ entleert. Der Rest-N-Wert stieg von dem schon erhöhten Ausgangswert von 0,041% (0,051%) unmittelbar nach der Injektion bis auf 0,065% (0,070%) an und war nach 5 Stunden erst wenig abgesunken. Am anderen Morgen war wieder der Ausgangswert erreicht. Die Rest-N-Steigerung war also auch nur eine geringe und es hatte am Ende der Injektion fast der ganze injizierte $\overset{+}{U}$ die Blutbahn wieder verlassen. Die Rest-N-Kurve zeigte nicht den steilen Abfall wie in Versuch 7, sondern verlief gleichmäßig. Auch das Verhalten der übrigen Blutwerte war ein anderes. Unmittelbar nach der Injektion war die Zahl der roten Blutkörperchen um $^1/_2$ Million gesunken (1,14fache Verdünnung). Die 200 ccm injizierte Flüssigkeit machten aber bei Annahme von 5 Liter Blut nur eine 1,04fache Verdünnung aus. Es muß also Wasser aus den Geweben ins Blut eingeströmt sein. Am Serumeiweißwert war diese Verdünnung nicht zu bemerken und es zeigte sich hier wieder, daß einfache Refraktometerkontrollen des Blutes keinen Aufschluß geben über die Veränderungen der Blutkonzentration, weil eben das Eiweiß in der Blutbahn nicht wie die Erythrocyten einen konstanten Wert darstellt, sondern an dem Austausch zwischen Blut und Geweben sich intensiv beteiligt. Später erfolgte dann wieder eine Bluteindickung. Eine Abhängigkeit der Diurese von den Änderungen der Blutkonzentration war nicht zu erkennen.

Versuche mit intravenöser Harnstoffzufuhr beim Kaninchen.

Versuch 9.

Kaninchen. Gewicht 2200 g. Am 18. V. 1920 wurde von 9,41 bis 9,46 Uhr 100 ccm 1,61%ige (d. i. blutisotonischer) $\overset{+}{U}$-Lösung intravenös injiziert. Es trat Hämolyse ein, deshalb sind die Refraktometerwerte beeinträchtigt und weggelassen. Der Rest-N war am Ende der Injektion von 0,032% (0,036%) gestiegen auf 0,061% (0,065). Bei der Annahme von 150 ccm Blut waren also etwa 0,045 g N, das sind rund 0,1 g $\overset{+}{U}$ am Ende der Injektion noch im Blut, die übrigen 1,5 g $\overset{+}{U}$ hatten

die Blutbahn bereits wieder verlassen. Der Rest-N-Wert blieb ziemlich gleichmäßig erhöht und war auch am anderen Morgen noch nicht wieder abgefallen. Die roten Blutkörperchen waren nach der Injektion nur ganz wenig gesunken. Da die injizierte Flüssigkeit $^2/_3$ der Blutmenge ausmachte, muß demnach fast die ganze injizierte Flüssigkeit die Gefäßbahn wieder verlassen haben. Der Serum-NaCl-Wert sank erheblich. Wenn man aber berechnet, daß die injizierten 100 ccm kein NaCl enthielten und, wie die Blutkörperchenzahlen zeigten, fast quantitativ in die Gewebe abgeströmt sind, so ergibt sich, daß diese abgeströmte Flüssigkeit einen NaCl-Gehalt von höchstens 0,1 % gehabt haben kann und daß das Blut seinen Chlorgehalt scharf behütete. Die weitere Kontrolle der Blutkörperchenzahl zeigt nach 80 Minuten einen starken Abfall, der mit einer gleichzeitigen Erhöhung des Serum-NaCl einhergeht. Später steigen Blutkörperchen und NaCl gleichzeitig an. Man sieht hieraus wieder, wie jeder einzelne Wert seinen eigenen Weg geht, so wie wir dies auch nach der intravenösen Traubenzuckerinfusion beobachten konnten. (Nonnenbruch und Szyszka 21.)

Versuch 10.

Kaninchen. Gewicht 3000 g. In diesem Versuch wurden nur 50 ccm einer 1,61 %igen $\overset{+}{U}$-Lösung in 0,85 %iger NaCl-Lösung injiziert. Hämolyse trat nicht auf. Es wurde bis zum anderen Morgen kein Harn gelassen. Der Rest-N stieg von 0,044 % (0,036 %) Ausgangswert auf 0,073 % (0,074 %) am Ende der Injektion und sank bis zum nächsten Morgen allmählich wieder ab bis zum Ausgangswert. Die Blutkörperchenzahl war am Ende der Injektion um $^3/_{10}$ gesunken. Daraus würde sich eine Zunahme der Blutmenge um 50 ccm ergeben (d. i. rund um $^3/_{10}$). Es wäre also die gesamte injizierte Flüssigkeit noch in der Gefäßbahn verblieben. Nimmt man die Blutmenge vor der Injektion zu 150 ccm und nach der Injektion zu 200 ccm an, so wäre die auf die Gesamtblutmenge nach den gefundenen Zahlen berechnete Rest-N-Menge vor der Injektion 0,06 g und am Ende der Injektion 0,146 g gewesen. Injiziert wurden aber 0,8 g N. Es muß also auch hier der größte Teil des injizierten $\overset{+}{U}$ sofort und zwar unabhängig vom Wasser die Gefäßbahn verlassen haben.

Die Eiweißwerte beziehen sich nur auf das Serum. Nimmt man die Serummenge vor der Injektion zu rund $^1/_2$ Gesamtblutmenge an, d. i. zu 75 ccm, und rechnet die ganze Vermehrung der Blutmenge am Ende der Injektion dem Serum zugute, so betrug die Serummenge dann 125 ccm. Die Gesamteiweißmenge betrug nach dieser Rechnung vor der Injektion 5,88 g und am Ende der Injektion 6,08 g, kann also unter Berücksichtigung der Fehlergrenzen als konstant geblieben betrachtet werden. In diesem Falle hätte auch die einfache Bestimmung der Refraktion ein richtiges Bild von der Blutverdünnung gegeben. Stellt man die gleiche Rechnung für das Serum-NaCl an, so ergibt sich, daß das injizierte NaCl schon zum Teil die Gefäßbahn verlassen hatte am Ende der Injektion. Die Blutkonzentration stieg nach der Injektion rasch wieder an. Auf eine weitere Analyse der einzelnen Werte soll verzichtet werden. Eine besondere Gesetzmäßigkeit ist nicht herauszulesen.

Unsere Versuche bilden eine Bestätigung für die Angabe von Lichtwitz, daß nach Harnstoffgaben sich der retinierte Stickstoff sehr verschieden verteilen kann auf das Blut und den übrigen Körper, und daß ein normaler Rest-N kein Beweis ist für das Fehlen einer N-Retention (Versuch 3 und 4). Wir haben aber auch gezeigt, daß umgekehrt ein erhöhter Rest-N kein Beweis für das Bestehen einer N-Retention zu sein braucht. Es blieb in zwei Versuchen (Versuch 1 und 4) noch ein erhöhter Rest-N-Wert bestehen, nachdem die $\overset{+}{\ddot{U}}$-Zulage schon ausgeschieden war. Der Verlauf der Rest-N-Kurve und die Schnelligkeit der N-Ausscheidung im Harn nach $\overset{+}{\ddot{U}}$-Gabe erwies sich als in hohem Maße abhängig von der Menge der zugeführten Flüssigkeit. In einem Fall von Diabetes insipidus kam es sogar zu einem Absinken der Rest-N-Kurve nach $\overset{+}{\ddot{U}}$-Gabe. In einem Fall von künstlicher Polydipsie war die $\overset{+}{\ddot{U}}$-Zulage von 40 g schon nach 10 Stunden ausgeschieden und der Rest-N-Wert war wieder am Ausgangspunkt.

Der aufgenommene Harnstoff verschwand sehr rasch aus dem Blut und auch nach intravenöser Injektion von 20 g $\overset{+}{\ddot{U}}$ war am Ende der Injektion nur mehr ein kleiner Bruchteil in der Blutbahn nachzuweisen. Aus dem Blut ging der $\overset{+}{\ddot{U}}$ zunächst in die Gewebe und von da wurde er erst allmählich wieder ans Blut zur Ausscheidung durch die Niere zurückgegeben. Entsprechend konnte man in einem Fall (Versuch 4) ein zweimaliges Ansteigen der Rest-N-Kurve nach $\overset{+}{\ddot{U}}$-Gabe beobachten. Dazwischen lagen normale Rest-N-Werte. In der Regel war aber dieser Typus aus den Rest-N-Kurven des Blutes nach $\overset{+}{\ddot{U}}$-Gaben nicht so deutlich herauszulesen.

Die $\overset{+}{\ddot{U}}$-Verteilung im Körper braucht also keine gleichmäßige zu sein. Bei gleichzeitiger Bestimmung des Rest-N im Blut und im Ödem nach peroraler $\overset{+}{\ddot{U}}$-Gabe wie nach $\overset{+}{\ddot{U}}$-Injektion zeigte sich ein viel rascheres und stärkeres Ansteigen des Blut-Rest-N gegenüber dem Ödem-Rest-N, der im zweiten Falle sogar absank. Diese ungleiche Verteilung des $\overset{+}{\ddot{U}}$ sprach dafür, daß doch aktive Prozesse bei der Verteilung dieses permeablen Körpers mitwirken können.

Bei der Betrachtung der Erythrocyten-, der Serumkochsalz- und der Serumeiweißwerte zeigte sich keine besondere Gesetzmäßigkeit in der Änderung dieser Werte nach $\overset{+}{\ddot{U}}$-Gaben. Es ließ sich nachweisen, daß die einzelnen Werte weitgehend unabhängig voneinander

in ihren Schwankungen waren, und es ließen sich keine bestimmten Gesetze für die einzelnen Werte aufstellen.

Die Zahl der roten Blutkörperchen innerhalb des ganzen Gefäßsystems dürfte bei solchen Versuchen der einzige konstante Wert sein. Die Änderung der Blutkörperchenzahl im cbmm Blut ergibt den sichersten Aufschluß darüber, ob und in welcher Menge die Wassereinnahme oder die Wasserabgabe des Blutes überwiegt. Alle anderen Werte, wie besonders das Serumeiweiß, das Serumkochsalz, der Rest-N sind für das Gesamtblut nicht konstant und können nicht zu einem Urteil darüber verwendet werden, ob Wasser die Gefäßbahn verlassen hat oder nicht. Es kann der Serumeiweißwert sinken und dabei kann gleichzeitig die Blutmenge durch Wasseraustritt abnehmen und umgekehrt. Die alleinige Bestimmung der Refraktometerwerte, wie sie vielfach gehandhabt wird, zum Urteil darüber, ob und in welchem Grade injizierte Flüssigkeit die Blutbahn verlassen hat oder nicht, ist ungenügend. Ebenso muß dies die alleinige Bestimmung der Trockensubstanz sein, welche nur sagt, wieviel Wasser in einer Einheit Blut enthalten ist, aber doch nichts Zuverlässiges darüber aussagt, wie sich nach peroraler oder intravenöser Wasserzufuhr dieses Wasser zwischen den Geweben und dem Blut verteilt. Die Trockensubstanz ist wesentlich abhängig vom Eiweißgehalt. Die gesamte Eiweißmenge im Gefäßsystem muß aber auch bei den kurzdauernden Versuchen als sehr wechselnd angenommen werden und ihre Änderungen sind unabhängig von dem Wasseraustausch zwischen Blut und Geweben.

Literatur.

1. Bang, Biochem. Zeitschrift Bd. 72. — 2. v. Monakow, Hab.-Arbeit 1917. — 3. Rosenberg, Arch. f. exper. Path. u. Pharm. Bd. 86 und 87. — 4. Jansen, Hab.-Arbeit 1920. — 5. Marshall und Davis, Journal of biol. Chemistry 1914, Bd. XVIII. — 6. Lichtwitz, Klinische Chemie 1918. — 7. Wessely, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 49. — 8. Magnus, Ebenda Bd. 44. — 9. Schlayer und Schmid, D. Arch. f. klin. Med. Bd. 104. — 10. Hamburger, Z. f. Biol. Bd. 27. — 11. Engels, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 51. — 12. Schöndorff, zitiert nach Becher, D. Archiv f. klin. Med. Bd. 128. — 13. Andrésen, Kongreßzentralblatt f. innere Med. Bd. 13, S. 505. — 14. Becher, D. Arch. f. klin. Med. Bd. 128. — 15. Nägeli, Lehrbuch d. Blutkrankheiten 1919, S. 52. — 16. Bogendörfer und Nonnenbruch, D. Arch. f. kl. Med. Bd. 133. — 17. Gudzent, Kongreß f. innere Med. Dresden 1920. — 18. Christoffel, Z. f. d. ges. exp. Med. Bd. III, H. 2. — 19. Thannhauser, Z. f. klin. Med. Bd. 89. — 20. Grijns, Pfl. Arch. 63 (1896), zitiert nach Höber, Phys. Chemie der Zelle u. Gewebe 1914, S. 366. — 21. Nonnenbruch und Szyszka, Arch. f. exp. Phath. u. Pharm. Bd. 86.

Tabellen.

Versuch 1.

Dr. S., gesund, 40 g $\overset{+}{U}$ per os von 8,15—9,00 Uhr.

Zeit	Rote Blutkörperchen %	NaCl im Serum %	Serum-eiweiß %	Rest-N %	Bemerkungen
Vor $\overset{+}{U}$-Gabe . .	5,14 5,26	0,553 0,554	7,4808	0,033 0,034	—
Nach 1 Stunde .	5,02 5,05	0,577 0,572	7,4808	0,038 0,040	—
» 3 Stunden	5,26 5,10	0,576 0,577	7,5024	0,042 0,045	—
» 8 »	5,34 5,11	0,543 0,542	7,826	0,061 0,063	—
» 23 »	5,10 4,90	0,571 0,572	7,545	0,063 0,061	Zulage erledigt.
» 47 »	5,32 5,09	0,577 0,577	7,502	0,036 0,034	—

Versuch 2.

Dr. S., wie Versuch 1, jedoch während einer Trinkperiode mit 6 l Flüssigkeitszulage 40 g $\overset{+}{U}$ per os. 8,30—8,50 Uhr.

Zeit	Rote Blutkörperchen %	NaCl im Serum %	Serum-eiweiß %	Rest-N %
Vor $\overset{+}{U}$-Gabe . .	4,99 4,87	0,531 0,535	7,696	0,033 0,032
Nach 1 Stunde .	4,69 4,60	0,484 0,483	7,675	0,041 0,042
» 3 Stunden	4,82 4,82	0,483 0,483	7,804	0,078 0,073
» 6 »	4,70 4,62	0,516 0,512	7,308	0,064 0,066
» 8 »	4,71 4,74	0,506 0,504	7,912	0,038 0,035
» 23 »	5,25 5,36	0,557 0,551	7,761	0,035 0,033

Versuch 3.

Diabetes insipidus. 8,30 Uhr. 20 g $\overset{+}{\text{U}}$ per os.

Zeit	Rote Blutkörperchen %	NaCl im Serum %	Serum-eiweiß %	Rest-N %
Vor $\overset{+}{\text{U}}$-Gabe . . .	4,95	0,594	5,858	0,033
	5,01	0,585		0,025
Nach 4½ Stunden	4,84	0,569	5,902	0,026
	4,74	0,529		0,031
» 8½ »	5,81	0,529	5,945	0,025
	5,84	0,530		0,021
» 24 »	6,39	0,569	6,552	0,019
	6,49	0,569		0,017

Versuch 4.

M. 20 g $\overset{+}{\text{U}}$ per os in 1 l Tee. 8,05—8,30 Uhr.

Zeit	Rote Blutkörperchen %	NaCl im Serum %	Serum-eiweiß %	Rest-N %
Vorher	3,66	0,532	8,494	0,032
	3,72	0,525		0,027
Nach 30 Minuten	3,05	**0,492**	7,999	0,056
	3,39	0,492		0,057
» 1 Stunde.	3,79	0,479	8,387	0,044
	3,79	0,474		0,059
» 2 Stunden	3,65	0,476	8,367	**0,021**
	3,76	0,480		0,024
» 4 »	3,99	0,485	8,814	0,026
	3,89	0,482		0,022
» 10 »	3,31	0,487	8,387	0,047
	3,27	0,491		0,055
» 24 »	3,85	0,490	8,365	**0,081**
	3,86	0,489		0,080

Versuch 5.

K. 20 g $\overset{+}{\text{U}}$ per os. 11,30—11,45 Uhr.

Zeit	Gesamtblut-Rest-N %	Serum-Rest-N %	Ödem-Rest-N %
Vorher	0,049	0,042	0,035
	0,040	0,044	0,026
Nach 30 Minuten	**0,076**	**0,084**	**0,038**
	0,079	0,082	0,035

Zeit	Gesamtblut-Rest-N %	Serum-Rest-N %	Ödem-Rest-N %
Nach 100 Minuten	0,056	0,053	0,036
	0,067	0,051	0,031
» 4 Stunden	0,065	0,064	0,059
	0,056	0,064	0,055
» 23 »	0,052	0,061	0,047
	0,045		0,041

Versuch 6.

K. 100 ccm 10%iger $\overset{+}{U}$-Lösung subkutan in das Ödem.

Zeit	Gesamtblut-Rest-N %	Serum-Rest-N %	Ödem-Rest-N %
Vorher	0,027	0,033	0,037
	0,027	0,034	0,031
Nach 20 Minuten	0,035	0,039	0,039
	0,035	0,037	0,031
» 50 »	0,038	0,041	0,030
	0,041	0,042	0,023
» 80 »	**0,043**	**0,048**	**0,021**
	0,040	0,049	0,023
» 3 Stunden	0,046	0,059	0,020
	0,052	0,057	0,021
» 8½ »	0,038	0,043	0,037
	0,037	0,041	0,035

Versuch 7.

N. 200 ccm 10%ige $\overset{+}{U}$-Lösung intravenös. 11,40—12,00 Uhr.

Zeit	Rote Blutkörperchen %	NaCl im Serum %	Serum-eiweiß %	Rest-N %
Vor der Injektion . . .	2,72	0,495	5,509	0,070
	2,74	0,494		0,065
Am Ende der Injektion	3,16	0,483	5,291	0,109
	3,09	0,492		0,110
Nach 30 Minuten . . .	2,96	0,478	5,235	0,077
	2,90	0,477		0,070
» 4 Stunden . . .	2,20	0,469	5,814	**0,024**
	2,18	0,463		0,029
» 20 » . . .	3,30	0,492	6,076	0,019
	3,35	0,495		0,019

Versuch 8.

M. 200 ccm 10 %ige $\overset{+}{\text{U}}$-Lösung in 0,85 %iger NaCl-Lösung.

Zeit	Rote Blutkörperchen %	NaCl im Serum %	Serum-eiweiß %	Rest-N %
Vor der Injektion . . .	4,54	0,340	7,178	0,041
	4,62	0,334		0,051
Am Ende der Injektion	4,06	0,478	7,135	0,065
	4,17	0,470		0,070
Nach 1 Stunde	3,96	0,449	6,984	0,071
	4,00	0,449		0,077
» 5 Stunden	4,98	0,391	7,416	0,062
	5,13			0,059
» 20 »	4,49	0,411	7,351	0,044
	4,88	0,416		0,046

Versuch 9.

Kaninchen. 100 ccm 1,61 %ige $\overset{+}{\text{U}}$-Lösung intravenös. 9,41—9,46 Uhr.

Zeit	Rote Blutkörperchen %	NaCl im Serum %	Rest-N %
Vor der Injektion . . .	4,87	0,552	0,032
	4,87	0,550	0,036
Am Ende der Injektion	4,58	0,489	0,061
	4,57	0,491	0,065
Nach 10 Minuten . . .	4,79	0,452	0,067
	4,76	0,450	0,069
Nach 20 » . . .	4,46	—	0,066
	4,55	—	0,070
» 80 » . . .	3,65	0,519	0,057
	3,67	0,520	0,062
» 3 Stunden . . .	4,53	0,531	0,048
	4,55	0,533	0,052
» 8 » . . .	4,52	0,515	0,057
	4,58	0,520	0,058
» 24 » . . .	4,31	—	0,053
	4,20	—	0,052

Versuch 10.

Kaninchen. 50 ccm 1,61 %ige $\overset{+}{\text{U}}$-Lösung in 0,85 %iger NaCl-Lösung.
10,25—10,28 Uhr.

Zeit	Rote Blutkörperchen %	NaCl im Serum %	Serum-eiweiß %	Rest-N %
Vor der Injektion . . .	5,43	0,522	7,848	0,044
	5,49	0,526		0,036
Am Ende der Injektion	3,79	0,558	4,877	0,073
	3,88	0,566		0,077
Nach 20 Minuten . . .	4,80	0,585	6,292	0,066
	4,83	0,585		0,064
» 1½ Stunden . .	4,49	0,564	6,292	0,053
	4,60	0,564		0,062
» 7 » . .	4,56	0,555	7,048	0,057
	4,68	0,556		0,057
» 24 » . .	4,42	0,543	7,848	0,044
	4,50	0,542		0,043

XI.

Aus dem Pathologischen und Physiologischen Institut der Universität Bern.

Über die Wirksamkeit der menschlichen Schilddrüse im Froschlarvenversuch.

Von

Prof. Dr. **C. Wegelin,**
Direktor des Pathologischen Instituts

und

Privatdozent Dr. **J. Abelin,**
1. Assistent am Physiologischen Institut.

(Mit 22 Abbildungen.)

Die Frage nach dem Wesen und der Lokalisation der physiologisch wirksamen Substanz in der Schilddrüse ist noch unentschieden. Die Möglichkeit, in der Schilddrüse im Gegensatz zu vielen anderen endokrinen Drüsen ein Sekret morphologisch nachzuweisen, ließ natürlich von Anfang an die Anschauung aufkommen, daß das Kolloid der Schilddrüse mit den Exkreten anderer Drüsen in Analogie zu setzen sei und wahrscheinlich auch all' die Wirkungen entfalten könne, die man der gesamten Drüse angesichts der Exstirpationsversuche und der physiologischen Prüfung der Extrakte zuschrieb. Die stärkste Stütze erhielt diese Anschauung durch die Untersuchungen Oswalds, der nachweisen konnte, daß zwischen der Menge des Kolloids und dem Jodgehalt der Schilddrüse bestimmte Beziehungen bestehen, indem der Jodgehalt im allgemeinen um so größer ist, je mehr Kolloid eine Drüse enthält. Allerdings hat das Kolloid, wie schon Oswalds Analysen und später diejenigen von Äschbacher, A. Kocher, Smith und Broders, Marine und Lenhart ergaben, keinen konstanten Jodgehalt, sondern es wechselt die Menge des Jods je nach der Konsistenz des Kolloids und vor allem ist sie abhängig von der Jodzufuhr in Nahrung und Medikamenten. Auf der anderen Seite ist die Schilddrüse des Neugeborenen, welche sehr

wenig oder gar kein Kolloid enthält, von Baumann durchwegs jodfrei gefunden worden. Wenig Jod enthalten auch die kolloidarmen Drüsen kleiner Kinder und das gleiche gilt nach Oswald von parenchymatösen oder fibrös degenerierten Kröpfen, welche ebenfalls sehr arm an Kolloid sind. Dem gegenüber behaupten allerdings Claude und Blanchetière, in kolloidfreien Drüsen reichlich Jod gefunden zu haben, was aber mit den Resultaten anderer Autoren im Widerspruch steht. Aus dem Kolloid- und Jodmangel der Schilddrüse des Neugeborenen wurde dann weiter der Schluß gezogen, daß die Schilddrüse während der ganzen Fötalzeit nicht funktioniere und daß die mütterliche Schilddrüse vikariierend für sie eintrete. Mit dieser Annahme ließ sich die klinische Beobachtung, daß die kongenital athyreotischen Kinder bei der Geburt meistens normal sind, sehr gut in Einklang bringen, nur gibt es auch einzelne Ausnahmen von dieser Regel, indem die Wachstumshemmung oder das Myxödem sich schon bei der Geburt bemerkbar machen können (Abels-Erdheim, Unger, Wegelin) und dann wahrscheinlich auf eine Hypothyreose der Mutter zurückzuführen sind.

Die weiteren Forschungen Oswalds ließen das Jod in der Schilddrüse an einen Eiweißkörper, das Jodthyreoglobulin gebunden erscheinen und da nun, wie wir gesehen haben, in erster Linie das Kolloid der Träger des Jods ist, so ist Oswald der Meinung, daß das Schilddrüsenkolloid, das schon von Virchow zu den Eiweißkörpern gerechnet wurde, zur Hauptsache aus Jodthyreoglobulin bestehe. Daneben enthält es noch geringe Mengen Nukleoproteid. Dem Jodthyreoglobulin sollen nach Oswald auch alle nach Reizung der Schilddrüsennerven beobachteten Wirkungen zukommen, so die von Asher und Flack erwiesene Wirkung auf den Depressor und die Verstärkung der Adrenalin-Vasokonstriktion. Gegenüber dieser Anschauung, wonach das in den Drüsenbläschen gespeicherte, als Kolloid sichtbare Eiweiß schon das fertige, für den Organismus brauchbare Sekret der Schilddrüse sei, haben nun allerdings Herzfeld und Klinger Bedenken erhoben, indem sie auf die Tatsache hinweisen daß Eiweiß als solches erstens durch intakte Zellmembranen nicht hindurchtritt und zweitens biochemisch zu den indifferenten Körpern gehört. Deshalb sind diese Autoren zu der Ansicht gekommen, daß das in die Zirkulation übertretende wirksame Schilddrüsensekret in die Gruppe der dialysablen Eiweißabbauprodukte gehöre. Sie werden in dieser Auffassung durch die an Kaulquappen angestellten positiven Versuche Abderhaldens mit tief abgebautem Schilddrüseneiweiß bestärkt, sowie durch die Stoffwechselversuche Abelins,

der mit dem eiweiß- und beinahe jodfreien Thyreoglandol die charakteristische Wirkung auf den N-Stoffwechsel erhielt. Ebenso konnte Eiger mit einer jod- und eiweißfreien Spülflüssigkeit aus den Schilddrüsengefäßen die Verstärkung der Adrenalinwirkung demonstrieren und endlich haben Herzfeld und Klinger selbst mit einem jod- und eiweißfreien Schilddrüsenpräparat, das bloß abiurete Peptide und Aminosäuren enthielt, die Rückbildung von Strumen bei Ratten festgestellt, also eine Wirkung, die bisher nur von jod- und meist eiweißhaltigen Schilddrüsenpräparaten und von anorganischen Jodverbindungen bekannt war. In neuester Zeit haben dieselben Autoren mit ihrem jod- und eiweißfreien Schilddrüsenpräparat auch im Froschlarvenversuch charakteristische Wirkungen erzielt.

Was das Jod anbelangt, so sind Herzfeld und Klinger der Ansicht, daß dasselbe nicht einen integrierenden Baustein des Schilddrüsensekrets darstellt, sondern als Jodalkali von Eiweiß und Eiweißabbauprodukten leicht organisch gebunden wird. Der hohe Jodgehalt der Schilddrüse würde sich einfach dadurch erklären lassen, daß die Schilddrüse solche jodsalzbindende Stoffe relativ reichlich enthält. Sie ist deshalb imstande, das im Blut zirkulierende Jodalkali festzuhalten und im Kolloid aufzuspeichern, während diese Fähigkeit anderen Organen, z. B. der Leber, in viel geringerem Maße zukommt. Das Jod selbst würde in der Schilddrüse nur die Sekretion fördern oder die Resorption des Sekrets begünstigen. In ähnlicher Weise hat schon früher Bürgi die Ansicht geäußert, daß das Jod einfach einen Aktivator des wirksamen Schilddrüsenkörpers darstelle und von den Eiweißkörpern der Drüse nur adsorbiert werde[1]). Hiermit stimmen auch die Untersuchungen von Marine und Rogoff überein, welche gezeigt haben, daß zwar das im Blut zugeführte Jod fast momentan in der Schilddrüse gespeichert wird, daß aber die Bildung des wirksamen Hormons erst später erfolgt (nach 16 bis 20 Stunden).

Welches nun auch die physiologisch wirksame Substanz der Schilddrüse sei, jedenfalls wird man dem Kolloid Beachtung schenken müssen und sein Auftreten darf nicht bloß als eine Art Atavismus, als ein Rudiment der ehemaligen äußeren Sekretion (Erdheim), angesehen werden. Vielmehr spricht sein histologisches Verhalten bei den Extremen der menschlichen Schilddrüsenerkrankungen, beim schweren Morbus Basedowii einerseits und der kretinischen Hypo-

1) Nach Kottmann (Schweiz. med. Woch. 1920, Nr. 30) soll das Schilddrüsenkolloid durch das aufgenommene Jod stärker dispergiert und auf diese Weise leichter resorbierbar werden.

thyreose andererseits, für seine Bedeutung als Träger hochwertiger Substanzen, wobei man sich sehr wohl vorstellen kann, daß das Jodthyreoglobulin des Kolloids noch innerhalb der Follikel gewisse Aufspaltungen erfährt, wodurch es in leicht resorbierbare Substanzen übergeführt wird. Die mikroskopischen Verflüssigungserscheinungen, die man ja häufig am Rande der Kolloidmassen wahrnehmen kann, lassen sich jedenfalls sehr wohl in diesem Sinne deuten. Daß auch in den Lymphgefäßen der Schilddrüse oft kolloidartige Substanzen histologisch nachweisbar sind, spricht nicht gegen eine solche Auffassung, denn die Lymphe wird als solche bei der Fixation in Form einer homogenen Masse ausgefällt und die starke Füllung der Lymphgefäße spricht also nur für einen starken Lymphabfluß infolge lebhafter Sekretresorption, sagt aber über die chemische Natur des Sekrets nichts aus.

Durch die von Gundernatsch gefundene Wirkung der Schilddrüsenstoffe auf die Metamorphose der Kaulquappen ist nun die Möglichkeit gegeben, auch die Frage nach der Bedeutung des Kolloids in der menschlichen Schilddrüse einer experimentellen Prüfung zu unterziehen. Die meisten Autoren, welche die Schilddrüsenwirkung an Froschlarven studiert haben, (Gundernatsch, Romeis, Cotronei, Kahn, Abderhalden u. a.), haben entweder frische Schilddrüsen vom Menschen oder von Tieren (Pferd, Rind, Hund), Extrakte von solchen, sowie die im Handel erhältlichen Schilddrüsenpräparate oder endlich Lösungen von weitgehend abgebauter abiureter Drüsensubstanz verwendet, wobei der charakteristische Einfluß auf die Larven, bestehend aus Entwicklungsbeschleunigung, Wachstumshemmung und Dissimilationssteigerung, sich fast regelmäßig nachweisen ließ, wenn auch in quantitativ verschiedenen Abstufungen. In einer seiner letzten Arbeiten kommt Romeis allerdings zu der Überzeugung, daß die einzelnen Komponenten der Schilddrüsenwirkung sich auf verschiedene in der Schilddrüse enthaltene Substanzen zurückführen lassen, indem z. B. bestimmte Extrakte nur eine der obengenannten Wirkungen auf die Froschlarve ausüben. Ja, es sind in der Schilddrüse auch wachstumsfördernde Substanzen aus der Gruppe der Nukleoproteide nachweisbar, was übrigens nach den Erfahrungen, die man nach Schilddrüsenausfall bei Mensch und Tier gemacht hat, keineswegs überraschend erscheint. Daß das Nukleoproteid auf den Stoffwechsel der Basedowkranken im Sinne einer N- und P_2O_5-Retention wirkt und sich somit zu den jodhaltigen Schilddrüsensubstanzen geradezu gegensätzlich verhält, hat Tschikste schon vor mehreren Jahren gezeigt.

Nicht berücksichtigt wurde aber bei den angeführten Versuchen ein Faktor, der uns nicht ganz bedeutungslos erscheint. Es ist dies die histologische Struktur des Ausgangsmaterials, d. h. der zur Fütterung verwendeten Schilddrüse. Es darf zwar angenommen werden, daß die am häufigsten benutzten Pferdeschilddrüsen ein annähernd gleichartiges und konstantes Material darstellen und deshalb auch gleichmäßig wirken, aber immerhin sollte, wenigstens bei Versuchen mit frischer oder einfach getrockneter Schilddrüse auch die Beschaffenheit des Schilddrüsengewebes nach Kolloidgehalt, Epitheltypus usw. nicht ganz vernachlässigt werden. In der Hoffnung, gewisse Beziehungen zwischen Kolloidgehalt und biologischer Wertigkeit der Schilddrüse zu finden, gingen wir deshalb daran, die menschliche Schilddrüse, welche ja in ihrem histologischen Bau außerordentlich wechselt, im Kaulquappenversuch zu prüfen. Nachträglich wurden wir freilich darauf aufmerksam, daß menschliche Kröpfe auch schon von dem amerikanischen Forscher Lenhart verfüttert worden waren und zwar gewöhnliche Kröpfe und Basedowkröpfe. Jedoch sind in Lenharts Arbeit die histologischen Verhältnisse der betreffenden Kröpfe nicht verzeichnet. Ein anderer Amerikaner, Graham, hat speziell die Wirksamkeit der aus der menschlichen Schilddrüse stammenden Adenome im Kaulquappenversuch verfolgt und dabei auch das histologische Verhalten und den Jodgehalt der betreffenden Adenome bestimmt. Auf seine Resultate werden wir später noch zu sprechen kommen.

Unsere eigenen Untersuchungen erstrecken sich hauptsächlich auf Kropfmaterial, da in Bern normale Schilddrüsen zu den Seltenheiten gehören. Wir konnten nur fünf normal große Drüsen verfüttern. Davon stammten drei von Neugeborenen, eine von einem 4jährigen Kind und eine von einer 21jährigen Frau. Die Strumen wurde teils aus Leichen entnommen, teils handelte es sich um frisches Operationsmaterial aus der chirurgischen Klinik. Ein Unterschied in der Wirksamkeit ließ sich nicht konstatieren, da in beiden Gruppen sowohl stark wie schwach wirkende Drüsen vertreten sind. Die Drüsen gelangten teils frisch, teils in getrocknetem Zustand zur Verfütterung. Zugleich wurde in einem Teil der Fälle der Jodgehalt des Drüsengewebes bestimmt und auf 1 g Trockensubstanz berechnet. Ferner wurde von jeder Drüse und jedem Kropf eine Scheibe zur histologischen Untersuchung verwendet.

Methodik.

Die Versuche wurden an Kaulquappen von Rana temporaria und Rana esculenta ausgeführt. Die Tiere wurden zum Teil von uns selbst

gezüchtet, zum Teil in der Umgebung von Bern gefangen. Für die einzelnen Versuche wurden immer gleich große Larven von gleicher Entwicklungsstufe ausgesucht. Wir konnten feststellen, daß ganz junge Kaulquappen für die Schilddrüsenfütterung ungeeignet sind. Viel gleichmäßigere Resultate erhält man bei Anwendung von Tieren, bei welchen die Hinterbeinchen bereits durchgebrochen sind. Über ähnliche Erfahrungen berichten auch Romeis, Cotronei und Abderhalden. Versuchs- und Kontrolltiere befanden sich in großen Bechergläsern, die immer mit 200 ccm Wasser gefüllt waren. Ausschließlich wurde Wasser verwendet, das bereits 24 Stunden im gleichen Raum aufbewahrt war. Auf diese Weise konnten große Temperaturunterschiede beim Wasserwechsel vermieden werden.

Die Schilddrüsen wurden entweder frisch in fein zerhacktem Zustande oder getrocknet den Tieren verfüttert. Es empfiehlt sich nicht, die Futterreste längere Zeit im Versuchsgefäß zu lassen, da leicht Fäulnis eintritt. Einige Stunden nach der Fütterung wurde daher das nicht verzehrte Material beseitigt. Nach Abschluß der Schilddrüsenfütterung erhielten die Tiere als Nahrung Piszidin (ein Fischfutter) und Pflanzenfutter. Um individuelle Schwankungen nach Möglichkeit auszuschalten, wurden die Versuche an einer größeren Anzahl von Kaulquappen ausgeführt. Jede Serie umfaßte 4 bis 8 Tiere und ebenso viele Kontrollarven. Die Tiere wurden jeden Tag beobachtet. Die erzielten Resultate sind in den nachstehenden Protokollauszügen genau angeführt.

Zur Kontrolle wurde zunächst ein Versuch mit einer Schilddrüsentablette von Burroughs Wellcome ausgeführt. Eine Tablette zu 0,324 g wurde in 10 ccm Wasser suspendiert. Von dieser Mischung wurde den Tieren (10 Esculentakaulquappen mit einer mittleren Schwanzlänge von 21,4 mm, mittleren Rumpflänge von 11,9 mm, mittleren Rumpfbreite von 8,7 mm und ohne Hinterbeinchen) am 13., 15., 16. Mai je 2 ccm, am 18. Mai 3 ccm gegeben. Die Tiere befanden sich in einer Schale mit 200 ccm Wasser. Bereits am 18. Mai sind die Hinterbeinchen bei neun Tieren größer geworden. Rasche Reduktion des Schwanzes. Bis zum 21. Mai haben alle Tiere metamorphosiert und zeigen die typische erschwerte Atmung. Die Hinterbeinchen sind ziemlich groß und gut ausgebildet, die Vorderbeinchen hingegen noch nicht erschienen. Starke Abmagerung (Abb. 1).

Der Jodgehalt einer Tablette von 0,324 g betrug 0,241 mg = 0,07%. Verbraucht wurden 15,85 ccm einer KI-Lösung von 1 : 50000.

1. Normale Schilddrüsen von einem Kind und einem Erwachsenen.

1. S.-Nr. 195, 1919. 4jähriges Mädchen, gestorben an eitriger Meningitis nach Otitis media. Schilddrüse normal groß, Gewicht 4,5 g. Läppchen grau, transparent. Mikroskopisch: Mittelgroße und kleine Bläschen mit kubischem, regelmäßigem Epithel. Fast alle Bläschen mit eosinophilem Kolloid gefüllt. Sehr spärliche basophile Schollen.

Beginn des Versuches am 7. August 1919. 4 Kaulquappen, Hinterbeinchen nur stummelartig ausgebildet. Mittlere Schwanzlänge 18,0 mm, mittlere Rumpflänge 11,3 mm, mittlere Rumpfbreite 6,5 mm. Fütterung

mit Schilddrüse am 7., 8., 9., 10. und 11. August. Am 10. August deutliche Abmagerung, vom 12. August an Reduktion des Schwanzes, am 14. August Bildung des breiten Froschmaules, rasche Resorption des Schwanzes, am 15. August Durchbruch der Vorderbeinchen bei 2 Tieren.

2. S.-Nr. 159, 1919. 21jährige Frau, gestorben an Peritonitis tuberculosa. Schilddrüse normal groß, Gewicht 27 g. Läppchen stark transparent, keine Knoten. Mikroskopisch: Mittelgroße und große Bläschen von 200—300 μ Durchmesser prall gefüllt mit stark glänzendem, eosinophilem Kolloid. Nur vereinzelte basophile Schollen. Epithel meistens kubisch oder abgeplattet. In einzelnen Bläschen leichte Desquamation.

Beginn des Versuches am 2. Juli 1919. 6 Kaulquappen von R. esculenta, selbst gezüchtet, 7 Wochen alt. Tiere rund, Hinterbeinchen schwach entwickelt. Mittlere Rumpfbreite 7,25 mm, mittlere Körperlänge 11,25 mm, mittlere Schwanzlänge 20,5 mm. Gefüttert mit Schilddrüse am 2., 3., 4. und 6. Juli. Am 7. Juli bei 3 Tieren beginnende Schwanzreduktion, Geigenform, am 8. Juli bei 5 Tieren Metamorphose im Gange, Schwanzreduktion, aber keine Vorderbeine. Auffallende dyspnoische Atmung. 9. Juli: 3 vollkommen metamorphosierte Tiere sind tot, 3 lebende Tiere haben nur einen geringen Rest des Schwanzes, die Vorderbeine sind stummelartig ausgebildet. Am 10. Juli sterben auch diese Tiere.

Es handelt sich hier um 2 Drüsen, welche sowohl nach Volumen und Gewicht als nach ihrer histologischen Struktur als normal bezeichnet werden können. Beide enthielten in ihren regelmäßigen Drüsenbläschen sehr reichlich eosinophiles Kolloid. Bei den Kaulquappen wurde eine typische und rasche Schilddrüsenwirkung erzielt, die in ihrer Intensität der Wirkung der Thyroidtablette nicht nachsteht.

2. Schilddrüsen von Neugeborenen.

Nur 3 von 16 Drüsen zeigten eine normale Größe, bei allen anderen handelte es sich um eine Struma congenita, wobei freilich ein beträchtlicher Anteil an der Vergrößerung der meist intensiven Hyperämie zufällt. Wir stellen die normal großen Drüsen voran.

1. S.-Nr. 280, 1919. Männliches Kind, Frühgeburt. Tentoriumriß. Schilddrüse normal groß, Schnittfläche dunkelrot. Mikroskopisch: Starke Epitheldesquamation, Kerne meist pyknotisch, kein Kolloid, Gefäße stark gefüllt. Mäßig große Drüsenläppchen.

Beginn des Versuches am 13. Mai 1920, 5 Esculentalarven aus dem botanischen Garten (Abb. 13). Mittlere Schwanzlänge 21,4 mm, mittlere Rumpflänge 11,9 mm, mittlere Rumpfbreite 8,7 mm. Keine Hinterbeinchen. Fütterung mit Schilddrüse am 13., 15., 18., 19., 21., 23. und 26. Mai. Bis zum 30. Mai hat nur ein Tier metamorphosiert, die übrigen haben, wie zu Beginn des Versuches, keine Hinterbeinchen, nur Stummeln. Keine Wirkung.

2. S.-Nr. 282, 1919. Weibliches Kind, Frühgeburt im 8. Monat. Gestorben nach 2 Tagen an Lebensschwäche und Bronchitis. Schilddrüse

normal groß, 2,5 g, blaßgelblich, wenig transparent. Mikroskopisch: Solide Zellhaufen und Stränge, selten enge Schläuche, hier und da kleine Schollen von eosinophilem Kolloid. Kerne zum Teil pyknotisch, hier und da Riesenkerne. Blutgehalt gering.

Beginn des Versuches am 13. Mai 1920. 5 Tiere. (Abb. 14.) Fütterung mit Schilddrüse am 13. und 15. Mai. Am 17. Mai erscheinen bei einem Tier die stark rot pigmentierten Hinterbeinchen, zugleich wird es ödematös und stirbt am 18. Mai (Tier links in der Reihe der Abb. 14). Am 18. Mai bei den übrigen Versuchstieren beginnende Reduktion des Schwanzes, Abmagerung und charakteristische Einschnürung des Rumpfes. Am 19. Mai Abwerfen der Hornkiefer. In den nächsten Tagen Reduktion des Schwanzes, bei 2 Tieren besonders stark. An Stelle der Vorderbeinchen erscheinen nur Stummeln, welche leicht pigmentiert sind. Augen vorspringend. Typische Schilddrüsenwirkung.

3. S.-Nr. 188, 1920. $3^1/_2$ Wochen altes Mädchen, frühgeborenes Zwillingskind. Gestorben an lobulärer Pneumonie. Schilddrüse normal groß, 3 g, stark bluthaltig. Mikroskopisch: Kleine Bläschen mit meist völlig desquamiertem Epithel. Kerne zum Teil pyknotisch, nirgends Kolloid, Gefäße ziemlich stark gefüllt.

Beginn des Versuches am 28. Juli 1920. 6 große Kaulquappen aus einem Aaretümpel, ohne Hinterbeine. Mittlere Schwanzlänge 22 mm, mittlere Rumpflänge 10,5 mm, mittlere Rumpfbreite 7,5 mm. Fütterung mit Schilddrüse am 28., 29., 30., 31. Juli, 1. August. Am 7. August stirbt ein Tier. Bis zum 17. August keine Wirkung. Die Tiere haben einen langen Schwanz und noch keine Vorderbeinchen.

4. S.-Nr. 188, 1919. Männlicher Neonatus. Gestorben $^1/_2$ Stunde post partum. Encephalomeningocele. Schilddrüse stark vergrößert, 10 g, sehr blutreich. Mikroskopisch: Läppchen stark vergrößert, Epithelien fast vollkommen desquamiert. Kein Kolloid. Kapillaren sehr stark dilatiert.

Beginn des Versuches am 26. Juli 1919. 6 Temporaria- und 5 Esculentakaulquappen (Abb. 21). Letztere sind mittelgroß, Hinterbeinchen durchgebrochen, aber noch klein und wenig differenziert. Mittlere Rumpfbreite 8,5 mm, mittlere Rumpflänge 13 mm, mittlere Schwanzlänge 25 mm. Fütterung mit Schilddrüse und Wasserwechsel am 26., 28., 29., 30., 31. Juli, 1. und 2. August. Beobachtung bis zum 9. August. Bei keinem einzigen Versuchstier Metamorphoseerscheinungen. Wachstum leicht gehemmt. Von den Temporarialarven (in Abb. 21 links) sterben 3 am 31. Juli, die Esculentalarven (in Abb. 21 rechts) bleiben alle am Leben.

5. S.-Nr. 200, 1919. Männliches Kind, Frühgeburt, gestorben nach 10 Stunden, Lungenatelektase. Schilddrüse stark vergrößert, 8 g, Schnittfläche bräunlich. Mikroskopisch: Bläschen mit kubischem Epithel, starke Desquamation, kein Kolloid. Kapillaren stark gefüllt.

Beginn des Versuches am 10. August 1919. 4 große Esculentakaulquappen (Abb. 18) ohne Vorderbeinchen, Hinterbeinchen klein. Mittlere Rumpflänge 12 mm, mittlere Rumpfbreite 7 mm, mittlere Schwanzlänge 25 mm. Schilddrüsenfütterung mit Wasserwechsel am 10., 11., 12., 13., 14. August. Am 23. September werden die Tiere wieder gemessen: mittlere Rumpflänge 18,1 mm, mittlere Rumpfbreite vorn 10,5 mm, hinten 7,9 mm, mittlere

Schwanzlänge 31 mm, Länge der Hinterbeinchen 7,0 mm. Wie Abb. 18 zeigt, sind die mit Schilddrüse gefütterten Kaulquappen hinter den Kontrolltieren, welche sämtlich Vorderbeinchen und Schwanzresorption aufweisen, in der Entwicklung zurückgeblieben. Die Entwicklung wurde also deutlich gehemmt. Ein Vergleich der Körpermasse am 10. August und 23. September ergibt, daß das Wachstum nicht gehemmt wurde, aber auch nicht gefördert.

6. S.-Nr. 227, 1919. Männliches Kind, Frühgeburt, gestorben nach 8 Stunden, Tentoriumriß. Schilddrüse leicht vergrößert, 5 g. Mikroskopisch: starke Epitheldesquamation. Kerne pyknotisch. Kein Kolloid.

Beginn des Versuches am 13. Mai 1920. 5 Tiere (Abb. 5). Fütterung mit Schilddrüse am 13., 15., 18., 19., 21., 23. und 26. Mai. Keine Wirkung.

7. S.-Nr. 237, 1919. Weibliches Kind, tot geboren, Fraktur der Halswirbelsäule bei Querlage. Schilddrüse sehr stark vergrößert, 20 g, sehr blutreich. Mikroskopisch: Kleine Bläschen mit desquamiertem Epithel. Selten Schläuche mit niedrig zylindrischem Epithel. Kerne hell, bläschenförmig. Hier und da Riesenkerne. Kein Kolloid. Kapillaren mäßig gefüllt.

Beginn des Versuches am 13. Mai 1920. 5 Tiere (Abb. 9). Fütterung mit Schilddrüse am 13., 15., 17., 19., 23. und 26. Mai. Keine Wirkung. Am 30. Mai werden die Tiere samt den Kontrolltieren gemessen:

Mittlere Schwanzlänge 22 mm, bei den Kontrolltieren 22,2 mm
» Rumpflänge 12 » , » » » 12,4 »
» Rumpfbreite 8 » , » » » 9,0 »

8. S.-Nr. 279, 1919. Männliches Kind, tot geboren, Tentoriumriß. Schilddrüse stark vergrößert, 12 g, dunkelrot. Mikroskopisch: Solide Zellhaufen mit desquamierten Epithelien. Kein Kolloid. Starke Hyperämie.

Beginn des Versuches am 13. Mai 1920. 5 Tiere (Abb. 11). Fütterung mit Schilddrüse am 13., 18., 19., 21., 23., 26., 28. Mai. Keine Wirkung. Am 30. Mai hat nur ein Tier kleine, aber gut differenzierte Hinterbeinchen. Bei den anderen sind die Hinterbeinchen kaum sichtbar.

9. S.-Nr. 283, 1919. Männlicher Neonatus, gestorben nach $2^1/_2$ Stunden. Hydrocephalus int. und Spina bifida. Schilddrüse stark vergrößert, 14 g, blutreich. Mikroskopisch: Starke Epitheldesquamation. Kerne meist pyknotisch, hier und da sehr große, blasse Kerne. Kein Kolloid. Starke Hyperämie.

Beginn des Versuches am 13. Mai 1920. 4 Tiere (Abb. 6). Fütterung mit Schilddrüse am 13., 15., 18., 19., 21., 23., 26. und 28. Mai. Am 30. Mai haben nur 2 Tiere gut ausgebildete Hinterbeinchen, keines hat Vorderbeinchen. Schwanz lang. Keine Abmagerung. Keine Wirkung.

10. S.-Nr. 301, 1919. Weibliches Kind, tot geboren, Tentoriumriß. Schilddrüse vergrößert, 8 g, braunrot. Mikroskopisch: Starke Epitheldesquamation. Kerne zum Teil pyknotisch. Kein Kolloid. Starke Hyperämie.

Beginn des Versuches am 13. Mai 1920. 5 Tiere (Abb. 7). Schilddrüsenfütterung am 13., 15., 17., 19., 21., 23. und 26. Mai. Keine Wirkung.

11. S.-Nr. 319, 1919. 27 Tage alter Knabe, Frühgeburt im 8. bis 9. Monat, Colitis ulcerosa. Schilddrüse etwas vergrößert, 5 g, Schnittfläche dunkelrot. Mikroskopisch: Unregelmäßige Schläuche mit zylindrischem oder kubischem Epithel. Kerne bläschenförmig. Hier und da Epitheldesquamation. Sehr selten kleine Kolloidschollen. Starke Hyperämie.

Beginn des Versuches am 13. Mai 1920. 4 Tiere (Abb. 10). Schilddrüsenfütterung am 13., 15., 17., 19., 21., 23. und 26. Mai. Am 30. Mai hat nur 1 Tier gut ausgebildete Hinterbeinchen, keines Vorderbeinchen. Keine Abmagerung. Keine Wirkung.

12. S.-Nr. 320, 1919. Männlicher Neonatus, gestorben nach 6 Stunden, Ruptur der Falx cerebri. Schilddrüse stark vergrößert, 8 g, dunkelrot. Mikroskopisch: Starke Epitheldesquamation. Kerne zum Teil pyknotisch, daneben blasse Riesenkerne. Kein Kolloid. Starke Hyperämie.

Beginn des Versuches am 13. Mai 1920. 4 Tiere (Abb. 3). Fütterung mit Schilddrüse am 13., 15., 19., 21., 23. und 26. Mai. Keine Wirkung.

13. S.-Nr. 150, 1920. Männlicher Neonatus, gestorben nach 2 Stunden. Tentoriumriß. Schilddrüse stark vergrößert, dunkelrot, 8 g. Mikroskopisch: Solide Stränge und Haufen von desquamierten Epithelien. Kerne teils gebläht, teils pyknotisch. Kein Kolloid. Kapillaren stark gefüllt.

Beginn des Versuches am 15. Mai 1920. 5 Tiere (Abb. 8). Fütterung mit Schilddrüse am 15., 17., 19., 21., 23., 26. und 27. Mai. Keine Wirkung.

14. S.-Nr. 172, 1920. Männlicher Neonatus, sehr kleines Drillingskind, gestorben nach $^1/_2$ Stunde, Lebensschwäche. Schilddrüse leicht vergrößert, dunkelrot, 4 g. Mikroskopisch: Starke Epitheldesquamation. Kerne zum Teil gebläht, zum Teil chromatinreich. Kein Kolloid.

Beginn des Versuches am 12. Juni 1920. 5 Esculentalarven (Abb. 15). Mittlere Schwanzlänge 21,1 mm, mittlere Rumpflänge 10,4 mm, mittlere Rumpfbreite 8,1 mm. Kaum sichtbare Hinterbeinchen, keine Vorderbeinchen. Schilddrüsenfütterung am 12., 13., 15., 17., 19. und 21. Juni. Am 23. Juni ist bei einem Tier die Metamorphose abgeschlossen, es hat 4 Beinchen bei geringer Abmagerung. Am 24. Juni ist bei diesem Tier der Schwanz fast ganz reduziert. Bei den übrigen Tieren keine Veränderung.

15 S.-Nr. 173, 1920. Männliches Kind, tot geboren, Tentoriumriß. Schilddrüse stark vergrößert, dunkelrot. Mikroskopisch: Schmale, solide Zellstränge zwischen sehr stark dilatierten Kapillaren. Kein Kolloid.

Beginn des Versuches am 12. Juni 1920. 5 Tiere (Abb. 16), wie bei 14. Schilddrüsenfütterung am 12., 13., 15., 19. und 21. Juni. 1 Tier zeigt eine etwas vorzeitige Entwicklung der Extremitäten, aber keine Schwanzreduktion. Keine Wirkung.

16. S.-Nr. 210, 1920. Totgeborenes Mädchen. Aspiration von Mekonium. Schilddrüse sehr stark vergrößert, 19 g, Gewebe dunkelrot. Mikroskopisch: Starke Epitheldesquamation. Kerne teils pyknotisch, teils hell und groß. Zwischen den Zellen ziemlich häufig kleine, blaßrote Kolloidschollen. Starke Hyperämie.

Beginn des Versuches am 10. August 1920. 4 große Esculentalarven aus einem Aaretümpel. Mittlere Schwanzlänge 35 mm, mittlere

Rumpflänge 16,3 mm, mittlere Rumpfbreite 8,6 mm, kleine Hinterbeinchen. Schilddrüsenfütterung am 10., 12., 14., 16. und 18. August. Am 23. August haben die Tiere noch keine Vorderbeinchen, besitzen noch Hornkiefer und einen langen Schwanz. Keine Wirkung.

Das histologische Bild dieser Drüsen ist mit ganz wenigen Ausnahmen einheitlich. Es ist gekennzeichnet durch Hyperämie, Kolloidmangel und Epitheldesquamation, letztere ist meistens mit Pyknose eines Teiles der Kerne verbunden. Es sind dies die Merkmale, welche die Schilddrüse des Neugeborenen gewöhnlich darbietet, und zwar kommen sie sowohl bei normal großen Drüsen, wie bei Struma congenita vor. Weshalb die Schilddrüse, nachdem sie während des fötalen Lebens bereits kolloidhaltige Bläschen ausgebildet hat, zur Zeit der Geburt eine derartige Umwälzung ihres histologischen Baues erfährt, ist noch nicht abgeklärt. Man hat teils Einflüsse des Stoffwechsels (Elkes, Méroz), teils mechanische Schädigungen bei der Geburt (Hesselberg) vermutet. Wir können hier auf diese Frage nicht näher eingehen. Wichtig ist für uns nur das Fehlen des Kolloids in 13 von 16 Fällen. Von den kolloidfreien Drüsen hat nun keine einzige bei den Kaulquappen die charakteristische Schilddrüsenwirkung bei einer größeren Zahl von Tieren entfaltet. Bei Nr. 4 (Abb. 21) ist nur eine leichte Wachstumshemmung und bei Nr. 5 (Abb. 18) sogar das Gegenteil der gewohnten Wirkung, nämlich eine Entwicklungshemmung zu konstatieren. Eine zweifelhafte Wirkung, nämlich eine Entwicklungsbeschleunigung und Abmagerung bei nur einem von 5 Tieren, zeigt Nr. 14 (Abb. 15). Bei allen übrigen kolloidfreien Drüsen ist kein deutlicher Unterschied gegenüber den Kontrollen zu bemerken. Bei Nr. 1 und 15 ist zwar je ein Tier in der Serie den übrigen in der Metamorphose etwas vorangeeilt (Abb. 13 und 16), doch erfolgte hier die Metamorphose erst spät nach der Schilddrüsenfütterung und nicht in charakteristischer Weise, d. h. ohne frühzeitige Reduktion des Schwanzes. Da in den Serien der Kontrolltiere solche Abweichungen bei einzelnen Tieren in genau gleicher Weise vorkommen (Abb. 4), so können wir hier nicht von einer Schilddrüsenwirkung sprechen. Von den 3 kolloidhaltigen Drüsen, in denen übrigens die Kolloidmengen sehr gering waren, haben 2 (Nr. 11 und 16) ebenfalls gar nicht gewirkt und nur bei einer (Nr. 2) hat die Fütterung ein deutlich positives und charakteristisches Resultat ergeben (Abb. 14).

Mit Rücksicht auf die Ausnahmen von der Regel wurde nun bei 12 Drüsen — bei den übrigen war das Material zu spärlich — eine Jodbestimmung vorgenommen (Tabelle 1), die in 10 Fällen völlig

Tabelle 1.

Jodgehalt der Schilddrüsen von Neugeborenen.

Nr.	Kolloid	Analysierte Menge in g	Jodgehalt	Wirkung
2. S.-Nr. 282 1919	sehr wenig	0,089	Spuren von Jod	typisch
6. S.-Nr. 227 1919	—	0,217	kein Jod	—
7. S.-Nr. 237 1919	—	0,163	kein Jod	—
8. S.-Nr. 279 1919	—	0,473	kein Jod	—
9. S.-Nr. 283 1919	—	0,517	kein Jod	—
10. S.-Nr. 301 1919	—	0,427	kein Jod	—
11. S.-Nr. 319 1919	Spuren	0,386	kein Jod	—
12. S.-Nr. 320 1919	—	0,680	kein Jod	—
13. S.-Nr. 150 1920	—	0,688	kein Jod	—
14. S.-Nr. 172 (1920)	—	0,238	sehr geringe Jodmengen, quantitativ nicht bestimmbar	fraglich
15. S.-Nr. 173 (1920)	—	0,512	kein Jod	—
16. S.-Nr. 210 (1920)	spärlich	0,765	kein Jod	—

negativ ausfiel. In 2 Drüsen (Nr. 2 und 14) wurde Jod gefunden, jedoch in so geringen Mengen, daß eine quantitative Bestimmung nicht möglich war. Wir können also die Resultate, die Baumann bei der Analyse der Schilddrüsen der Neugeborenen erhielt, durchaus bestätigen. Die kolloidfreien Drüsen waren mit einer Ausnahme (Nr. 14) auch jodfrei, von den kolloidhaltigen waren 2 (Nr. 11 und 16) ebenfalls jodfrei, eine hingegen (Nr. 2) enthielt Spuren von Jod. Interessant ist nun, daß gerade diese letztere Drüse, die auch geringe Mengen Kolloid enthielt und eine normale Größe besaß, im Froschlarvenversuch typisch wirkte und daß bei der anderen jodhaltigen Drüse (Nr. 14), welche mikroskopisch kolloidfrei war, wenigstens 1 Tier aus der Serie reagierte. Die jodfreien Drüsen hingegen waren ohne Ausnahme unwirksam.

Dies scheint auf den ersten Blick dafür zu sprechen, daß der Jodgehalt, wenn er auch noch so gering ist, bei der Wirkung der Schilddrüsenstoffe im Kaulquappenversuch den Ausschlag gibt, doch werden wir in der nächsten Gruppe sehen, daß dies nicht in allen Fällen zutrifft. Jedenfalls aber genügt die bloße Anwesenheit von Kolloid offenbar nicht, um die Metamorphose zu beschleunigen, sonst hätten die beiden Drüsen Nr. 11 und 16, von denen die letztere sogar mehr Kolloid enthielt als die wirksame Drüse Nr. 2, ebenfalls ein positives Resultat ergeben müssen.

Somit können wir feststellen, daß **die fast durchwegs jod- und kolloidfreie Schilddrüse des Neugeborenen sich im Kaulquappenversuch fast regelmäßig unwirksam erweist, daß aber die Anwesenheit von geringsten Mengen Jod schon genügen kann, um eine typische Wirkung hervorzurufen.** Allerdings wäre es sehr erwünscht, auch in kropffreien Gegenden die Wirkung der Schilddrüse des Neugeborenen zu prüfen, denn es ist eben doch nicht ausgeschlossen, daß die Struma congenita zu einer verminderten Bildung wirksamer Substanzen führt.

Bei den Tieren des Versuches Nr. 5, bei welchen auffallenderweise eine Entwicklungshemmung hervorgetreten war, haben wir eine histologische Untersuchung der Schilddrüse in Serienschnitten vorgenommen und dabei gefunden, daß die Schilddrüsen der betreffenden Kaulquappen zwar kleiner waren als die der Kontrolltiere, sonst aber einen durchaus normalen Bau zeigten. Sie bestanden aus runden Bläschen mit plattem oder kubischem Epithel und ziemlich viel eosinophilem Kolloid. Es wäre immerhin möglich, daß diese kleinen Drüsen ungenügend funktionierten und daß deshalb die Entwicklung gehemmt wurde. Andere Organe wie z. B. Thymus, Gehirn und Auge sind ebenfalls in ihrer Entwicklung im Vergleich mit den Kontrolltieren erheblich zurückgeblieben und namentlich ist das Bindegewebe äußerst locker, wie ödematös, während es bei den Kontrolltieren bereits ziemlich straff und kompakt erscheint. Die ödematöse Beschaffenheit ist aber nicht weiter erstaunlich, weil das Wachstum der Kaulquappen bis kurz vor dem Beginn der Metamorphose hauptsächlich auf Wasseraufnahme beruht (Romeis). Die Kontrolltiere hingegen sind schon ziemlich weit in der Metamorphose fortgeschritten (Abb. 19).

Auch Romeis hat in einigen Versuchen mit sehr geringen Mengen Schilddrüsensubstanz eine Entwicklungshemmung gesehen, die allerdings im Gegensatz zu unseren Beobachtungen mit Wachstumshemmung verbunden war, so daß die Tiere zwerghaft blieben. Er erklärt diese Erscheinung mit einer Beeinflussung der tiereigenen Schilddrüse durch die zugeführten Schilddrüsenstoffe, wodurch die erstere funktionsunfähig wird und die weitere Entwicklung ausbleibt, falls die zugeführten Stoffe bald erschöpft sind. Die Schilddrüse war nämlich bei diesen Tieren ähnlich wie bei unseren hypoplastisch. Doch war bei den Versuchen von Romeis eine anfängliche Beschleunigung der Entwicklung vorhanden, was bei unserem Material durchaus nicht der Fall war. Es ist also nicht klar, was die Entwicklungshemmung verursacht hat, am ehesten ist wohl an eine Überfütterung mit indifferentem Schilddrüseneiweiß zu denken, wo-

durch die Metamorphose etwas hinausgeschoben wurde, während auf der anderen Seite bekanntlich der Hungerzustand den Eintritt der Metamorphose beschleunigt (Barfurth). Vielleicht aber sind hier auch die gleichen, entwicklungshemmenden Stoffe wirksam gewesen, wie sie Romeis im Azeton- und Toluolextrakt der Schilddrüse nachweisen konnte.

3. Struma diffusa.

In dieser Gruppe von diffusen Vergrößerungen der Schilddrüse finden sich auch einzelne Fälle, bei denen auf der Schnittfläche Knoten vorhanden waren, welche jedoch nur einen geringen Umfang erreichten, so daß die diffuse Hyperplasie überwog. Es wurde darauf geachtet, daß nur Schilddrüsengewebe ohne Knoten zur Verfütterung kam.

1. S.-Nr. 187, 1919. 54jähriger Mann, gestorben an Carcinoma linguae. Struma diffusa colloides et nodosa parenchymatosa. Mikroskopisch: Schilddrüsengewebe mit mittelgroßen und kleinen Bläschen, die meistens basophiles Kolloid enthalten. Epithel abgeplattet.

Beginn des Versuches am 26. Juli 1919. 5 selbstgezüchtete Esculentakaulquappen, etwa 2½ Monate alt. Mittlere Rumpfbreite 8,5 mm, mittlere Rumpflänge 13 mm, mittlere Schwanzlänge 25 mm. Hinterbeinchen durchgebrochen, aber noch klein und wenig differenziert. Fütterung mit Schilddrüse am 27., 30., 31. Juli, 1. und 2. August. Am 5. August bei 3 Tieren Umbildung in der Mundgegend, nachher sehr rasche Metamorphose. Am 6. August sind die Hinterbeinchen länger, der Schwanz verkleinert, Hornkiefer abgestoßen. Bei den Kontrolltieren keine Veränderung. 7. August: 1 Tier ohne Vorderbeinchen und mit starker Schwanzreduktion tot. Bei einem anderen typische Geigenform, fast vollkommene Schwanzresorption, aber kein Durchbruch der Vorderbeinchen. Sämtliche Tiere haben sehr erschwerte Atmung unter Mitbewegung des ganzen Körpers. 8. August Metamorphose vollendet (Abb. 20, 4 Tiere rechts).

In einem Parallelversuch mit Temporariakaulquappen ebenfalls sehr rasche Metamorphose (Abb. 20, 3 Tiere links), während die Kontrolltiere während der Versuchsdauer keine wesentlichen Formveränderungen zeigen.

Typische und rasche Wirkung.

2. S.-Nr. 194, 1919. 40jähriger Mann, gestorben an chronischer Lungentuberkulose. Struma diffusa colloides. Schnittfläche grau, stark transparent, keine Knoten. Mikroskopisch: Größtenteils mittelgroße Bläschen, mit viel eosinophilem Kolloid und einigen basophilen Schollen. Epithel sehr niedrig.

Beginn des Versuches am 6. August 1919. 4 Tiere. Mittlere Schwanzlänge 18,0 mm, mittlere Rumpflänge 3,3 mm, mittlere Rumpfbreite 6,5 mm. Hinterbeinchen stummelartig. Fütterung mit Schilddrüse am 6., 7., 8., 9., 10. und 11. August. Beginnende Abmagerung bereits am 8. August. Am 12. August Abwerfen der Hornkiefer, beginnende Schwanzreduktion,

am 13. August sterben 2 Tiere, bei den übrigen ist die Metamorphose am 15. August beendet. Starke Wirkung.

3. S.-Nr. 198, 1919. 14jähriges Mädchen, gestorben an Verbrennung. Struma diffusa colloides. Große, stark transparente Läppchen, keine Knoten. Mikroskopisch: Vergrößerte Drüsenläppchen mit mittelgroßen und großen Bläschen, Epithel regelmäßig, kubisch. Fast überall eosinophiles Kolloid.

Beginn des Versuches am 9. August 1919. 4 Tiere. Mittlere Schwanzlänge 26 5 mm, mittlere Rumpflänge 12,5 mm, mittlere Rumpfbreite 7,0 mm. Schilddrüsenfütterung am 9., 10., 11. und 12. August. Am 14. August Abwerfen der Hornkiefer, Abmagerung und Schwanzreduktion. Starke Wirkung.

4. J.-Nr. 1659, 1919. 3jähriger Knabe, gestorben an eitriger Pericarditis. Struma diffusa colloides. Läppchen graurot, mäßig transparent. Mikroskopisch: Läppchen vergrößert, kleine und mittelgroße Bläschen mit reichlichem eosinophilem, stark färbbarem Kolloid. Hier und da basophile Schollen im eosinophilen Kolloid. Selten leere Bläschen oder solche mit nur basophilem Kolloid.

Beginn des Versuches am 19. Juni 1919. 6 Esculentakaulquappen. Mittlere Schwanzlänge 20,0 mm, mittlere Rumpflänge 13,5 mm, mittlere Rumpfbreite 7,6 mm. Hinterbeinchen klein, keine Vorderbeinchen. Fütterung mit Schilddrüse am 19., 20., 21. Juni. Am 22. Juni: 3 Tiere in voller Metamorphose, Schwanz zum größten Teil verschwunden, am Abend sind die Tiere tot. Am 23. Juni Metamorphose bei den übrigen 3 Tieren, 1 Tier stirbt noch am gleichen Tag, die anderen 2 am nächsten Tag. Bei allen Tieren Schwanzresorption vor dem Erscheinen der Vorderbeinchen. Von den 6 Kontrolltieren hat am 23. Juni nur 1 Tier eine Zuspitzung des hinteren Körperteils, die übrigen sind auf dem gleichen Stadium wie am 19. Juni. Sehr starke und schnelle Wirkung.

5. J.-Nr. 1670, 1919. 38jährige Frau. Struma diffusa et nodosa colloides. Schilddrüsenlappen mit stark transparenten Läppchen und mehreren Knoten. Mikroskopisch: In den Schilddrüsenläppchen zum Teil sehr große Bläschen mit sehr viel eosinophilem Kolloid, einzelne basophile Schollen. Epithel meistens kubisch, seltener abgeplattet. Daneben mittelgroße und kleine Bläschen, ebenfalls mit reichlichem Kolloid. Jodgehalt 0,104 %.

Beginn des Versuches am 31. Juli 1919. Mittlere Schwanzlänge 19,7 mm, mittlere Rumpflänge 9,0 mm, mittlere Rumpfbreite 5,5 mm. Keine Hinterbeinchen. Fütterung mit Schilddrüse am 31. Juli, 2., 4. und 6. August. Beginn der Metamorphose am 3. August, außerordentlich rasche Reduktion des Schwanzes, Atmung sehr erschwert, starke Abmagerung, Hinterbeinchen gut ausgebildet. Am 8. August sterben alle Tiere. Sehr starke Wirkung.

6. J.-Nr. 913, 1919. 18jähriges Mädchen. Struma diffusa colloides. Vergrößerte Läppchen, stark transparent. Mikroskopisch: In den Läppchen mittelgroße und sehr große Bläschen mit eosinophilem oder basophilem Kolloid. Epithel meist etwas abgeplattet.

Beginn des Versuches am 3. Juni 1919. 8 selbstgezüchtete Esculentakaulquappen. Mittlere Schwanzlänge 16,5 mm, mittlere Rumpflänge

8,1 mm, mittlere Rumpfbreite 5,5 mm. Fütterung mit Schilddrüse am 3., 5., 6. und 7. Juni. Am 9. Juni typische Abmagerung, Hinterbeinchen etwas größer geworden. Am 17. Juni große Hinterbeine, Schwanzreduktion. Vom 20. Juni an langsames aber deutliches Fortschreiten der Metamorphose. Am 28. Juni Auftreten des Froschmundes, Hinterbeinchen in Sprungstellung, fortschreitende Schwanzreduktion, keine Vorderbeine. Schwache Wirkung.

7. J.-Nr. 1005, 1919. 60jähriger Mann. Struma diffusa et nodosa colloides, seit 40 Jahren. Stark transparente, vergrößerte Drüsenläppchen. Einzelne kleine gallertige Knoten. Mikroskopisch: Teils vergrößerte Läppchen, teils kleine Knoten mit kleinen und ziemlich großen Bläschen, abgeplattetem Epithel und meist eosinrotem Kolloid.

Beginn des Versuches am 20. Juni 1919. 6 Tiere, Größe und Entwicklungsstadium wie bei Nr. 2 der normalen Drüsen. Fütterung mit Schilddrüse am 20. und 21. Juni. Am 24. Juni Metamorphose bei 3 Tieren, Erscheinen der Vorderbeinchen und Schwanzreduktion. Am 26. Juni bei 3 Tieren vollständige Schwanzresorption. 3 haben noch keine Vorderbeine. Von 6 Kontrolltieren hat eines metamorphosiert, bei den anderen 5 keine Veränderung. Am 28. Juni sind 3 metamorphosierte Tiere tot, die 3 überlebenden zeigen am 30. Juni vollständige Metamorphose. Mäßig starke Wirkung.

8. J.-Nr. 1109, 1919. 32jährige Frau. Struma diffusa colloides. Läppchen transparent. Mikroskopisch: Drüsenbläschen mit kubischem oder zylindrischem Epithel, meist mit eosinophilem Kolloid gefüllt. Stellenweise Schollen von basophilem Kolloid. Einzelne kompakte Epithelstränge. Hier und da leichte Desquamation.

Beginn des Versuches am 6. Juli 1919. 5 Esculentakaulquappen. Fütterung mit Schilddrüse am 6., 8., 9. und 10. Juli. Am 13. Juli haben 3 Tiere Vorderbeine, langsame Schwanzreduktion. Am 15. Juli Vorderbeine bei sämtlichen Tieren durchgebrochen. Starke Schwanzreduktion. 3 Tiere sterben im Laufe des Tages. Am 18. Juli weitere Schwanzreduktion. Am 20. Juli sind die 2 letzten Tiere tot. Bei den Kontrolltieren Metamorphose am 22. Juli. Schwache Wirkung.

9. J.-Nr. 915, 1919. 19jährige Frau. Struma diffusa colloides. Vergrößerte transparente Schilddrüsenläppchen. Mikroskopisch: Kleine und mittelgroße Bläschen, die größtenteils eosinophiles Kolloid mit einzelnen basophilen Schollen enthalten. Epithel kubisch oder abgeplattet.

Beginn des Versuches am 3. Juni 1919. 8 Esculentakaulquappen wie bei Nr. 6. Fütterung mit Schilddrüse am 3., 5., 6. und 7. Juni. Am 9. Juni keine Veränderung. Am 13. Juni Geigenform, deutliche Resorption des Schwanzes, Hinterbeinchen gut ausgebildet. Am 17. Juni haben 6 Tiere große Hinterbeinchen, bei einigen ist der Schwanz am Verschwinden. Am 20. Juni charakteristische Schilddrüsentiere. Am 28. Juni haben alle Tiere Vorder- und Hinterbeine. Am 30. Juni sind alle tot. Mäßig starke Wirkung.

10. S.-Nr. 248, 1919. 5jähriges Mädchen, gestorben an Diphtherie. Struma diffusa parenchymatosa. Gewicht 25 g. Beide Lappen stark vergrößert, Läppchen graurot, wenig transparent. Keine Knoten. Mikroskopisch: Vergrößerte Läppchen, kleine, meist leere Bläschen und Zell-

schläuche. Nur hier und da Schollen von basophilem Kolloid. Epithel kubisch.

Bei 2 Analysen ist Jod in der Struma nicht nachweisbar.

Beginn des Versuches am 13. Mai 1920. 6 Tiere (Abb. 12). Fütterung mit Schilddrüse am 13., 15., 17., 19., 21. und 23. Mai. Erste Symptome am 20. Mai. Am 23. Mai Abmagerung, Abwerfen der Hornkiefer, gut ausgebildete Hinterbeinchen. Am 26. Mai ist bei einem Tier das rechte Vorderbein durchgebrochen. Die Schwanzresorption hat noch nicht begonnen. Am 28. Mai beginnende Schwanzreduktion, Geigenform. Am 30. Mai weiteres Fortschreiten der Metamorphose. Typische, aber etwas verlangsamte Wirkung.

11. J.-Nr. 1672, 1919. 12jähriges Mädchen. Struma diffusa et nodosa parenchymatosa. Schilddrüsengewebe wenig transparent, daneben mehrere Knoten. Mikroskopisch: Schilddrüsenläppchen leicht vergrößert, solide Zellhaufen und kleine Bläschen. Epithel kubisch. Kolloid spärlich, zum Teil basophil.

Beginn des Versuches am 31. Juli 1920. 5 Tiere, wie bei Nr. 5 dieser Gruppe. Fütterung mit Schilddrüse am 31. Juli, 2., 4. und 5. August. Bis zum 12. August keine Wirkung.

12. J.-Nr. 918, 1919. 33jährige Frau. Struma diffusa parenchymatosa. Vergrößerte, mäßig transparente Läppchen. Mikroskopisch: Mittelgroße, zumeist leere Bläschen, nur hier und da etwas Kolloid.

Beginn des Versuches am 5. Juni 1919. 8 Tiere wie bei Nr. 6 dieser Gruppe. Fütterung mit Schilddrüse am 5., 6., 9. und 11. Juni. Am 11. Juni keine Veränderung. Am 13. Juni sind 3 nicht metamorphosierte Tiere tot. Am 28. Juni Hinterbeinchen klein und sehr zart, keine Vorderbeine, keine Schwanzresorption. Am 1. Juli keine Veränderung gegenüber den Kontrolltieren. Keine Wirkung.

Unter den Drüsen dieser Gruppe befinden sich 9, welche sich durch ihren Reichtum an Kolloid auszeichnen und somit als Struma diffusa colloides zu bezeichnen sind. Die übrigen 3 sind parenchymatöse Formen. Von den ersteren haben 5 (Nr. 1, 2, 3, 4, 5) stark oder sogar sehr stark auf die Kaulquappen gewirkt, indem sie rapide Abmagerung und Beschleunigung der Metamorphose hervorriefen, wobei der Schwanz rasch resorbiert wurde und gleichzeitig die Hinterbeinchen sich differenzierten, allerdings ohne stärker zu wachsen. Hingegen kam es meistens nicht zum Durchbruch der Vorderbeinchen, da die Tiere vorher zu Grunde gingen. Wir können hier also von einer ganz typischen Schilddrüsenwirkung sprechen (Abb. 20). Bei den 4 anderen Kolloidstrumen (Nr. 6—9) war die Beeinflussung der Kaulquappen hingegen schwach oder nur mäßig stark; die Metamorphose erfolgte hier lange nicht so rasch, wie bei den ersten 5 Fällen und es kam bei Nr. 8 und 9 auch zur Ausbildung der Vorderbeine. Von den parenchymatösen Strumen haben 2 gar nicht und nur die dritte

mäßig stark gewirkt, indem hier die Metamorphose nicht so rasch fortschritt, wie bei maximaler Wirkung.

Wenn demnach die Kolloidstrumen sich im ganzen wirksamer erwiesen haben, als die parenchymatösen, so besteht doch kein durchgreifender Unterschied, denn unter den ersteren befinden sich solche, welche sogar weniger stark gewirkt haben, als eine der parenchymatösen Strumen. Die Wirksamkeit geht also dem Kolloidgehalt keineswegs immer parallel. Auch die Art des Kolloids scheint keinen großen Einfluß zu haben. Im allgemeinen gilt ja das eosinophile Kolloid als das frische Sekret, das basophile hingegen, das sich sehr oft in Form von stark glänzenden Schollen in ersterem eingeschlossen findet, als altes, eingedicktes. Doch gibt es auch dickes eosinophiles und dünnes basophiles Kolloid. Unter den Strumen mit viel eosinophilem Kolloid sind nun sowohl stark wie schwach wirkende vertreten, und dasselbe gilt von denen mit vorwiegend basophilem Kolloid. Die Reaktion des Kolloids ist also nicht ausschlaggebend und wir kommen demnach zum Schluß, daß weder Menge noch Beschaffenheit des Kolloids über die biologische Wirksamkeit der Drüse etwas bestimmtes aussagen, wenn auch große Mengen Kolloid eher eine starke Wirkung erwarten lassen.

Bei 2 Drüsen wurde eine Jodbestimmung vorgenommen. Bei Nr. 5 war der Jodgehalt sehr beträchtlich und auch das Kolloid sehr reichlich. Diese Drüse entfaltete, wie zu erwarten war, eine sehr starke Wirkung. Bei Nr. 9 hingegen ergab eine zweimalige Analyse ein negatives Resultat und auch der Kolloidgehalt war in dieser Drüse sehr gering. Trotzdem hat diese Drüse typisch, wenn auch etwas verlangsamt, gewirkt (Abb. 12). Es ist dieses Ergebnis um so auffallender, als es mit unseren Erfahrungen mit den Schilddrüsen der Neugeborenen im Widerspruche steht, denn dort erwiesen sich die jodfreien Drüsen durchwegs als unwirksam. Wir können aus diesem einen Befund natürlich keine weitergehenden Schlüsse ziehen, möglich wäre es ja immerhin, daß im Kolloid so minimale Mengen Jod vorhanden waren, daß letzteres dem chemischen Nachweis entging.

4. Struma nodosa.

Diese Gruppe umfaßt scharf abgegrenzte Adenomknoten, welche möglichst sauber aus dem umgebenden Schilddrüsengewebe herauspräpariert wurden, um eine reine Wirkung des Adenomgewebes zu erhalten. Einzelne Knoten stammten aus diffus vergrößerten Schilddrüsen, welche in der vorigen Gruppe schon angeführt sind. Von einigen Fällen wurden zwei Knoten untersucht.

1. J.-Nr. 888, 1919. 16jähriger Knabe. Struma seit 5 Jahren.

a) Struma nodosa parenchymatosa. Mäßig transparenter, grauer Knoten. Mikroskopisch: Kleine Bläschen, Schläuche und solide Zellstränge mit kubischem oder zylindrischem Epithel.

Beginn des Versuches am 28. Mai 1919. Selbstgezüchtete Esculentakaulquappen, 3 Wochen alt. 8 Tiere. Fütterung mit Schilddrüse am 28. und 31. Mai, 1. und 3. Juni. Dazwischen je 2 Tage Fütterung mit Piscidin. Bei Beobachtung bis zum 13. Juli keine Wirkung.

b) Struma nodosa colloides. Knoten von 5 cm Durchmesser, stark transparent. Mikroskopisch: Kleine, leere und große Bläschen, die mit Hämalaun-Eosin blaurot gefärbtes Kolloid enthalten.

Gleiche Versuchsanordnung wie beim ersten Knoten. Keine Wirkung.

2. J.-Nr. 835, 1919. 38jähriger Mann. Struma nodosa parenchymatosa, mit Jod behandelt. 2 Knoten von 2,5 und 4 cm Durchmesser, graugelblich. Mikroskopisch: In beiden Knoten sehr kleine Bläschen, Schläuche und solide Zellstränge. Epithel kubisch. Eosinophiles oder basophiles Kolloid nur in ganz vereinzelten Bläschen.

Beginn des Versuches am 23. Mai 1919. 10 gleiche Tiere, wie im vorigen Versuch, je 5 für einen Knoten. Fütterung mit Schilddrüse am 23., 25., 26., 28. Mai. Am 9. Juni Wachstum etwas verlangsamt, hintere Extremitäten nicht größer, als bei den Kontrolltieren. Bis zum 13. Juni hat kein einziges Versuchstier metamorphosiert. Von den Kontrolltieren sind 2 in Metamorphose begriffen. Keine Schilddrüsenwirkung. Entwicklung verzögert.

3. J.-Nr. 836, 1919. 16jähriger Knabe. Struma nodosa parenchymatosa, seit 8—10 Jahren. Ovaler Knoten von 5 : 3 cm Durchmesser, mäßig transparent, mit Blutungen. Mikroskopisch: Zahlreiche kleine, vorwiegend leere Bläschen, Schläuche und solide Stränge mit kubischem Epithel. In den Bläschen nur hier und da etwas basophiles Kolloid.

Beginn des Versuches am 23. Mai 1919. Versuchsanordnung wie bei Nr. 2. Keine Schilddrüsenwirkung. Entwicklung verzögert.

4. J.-Nr. 889, 1919. 25jährige Frau. Struma seit 10 Jahren.

a) Struma nodosa colloides. Knoten von 4 cm Durchmesser, ziemlich stark transparent, graugelb. Mikroskopisch: Kleine, bis sehr große Bläschen, meist mit eosinophilem Kolloid gefüllt. Epithel etwas abgeplattet.

Beginn des Versuches am 28. Mai 1919. 8 Tiere, wie bei Nr. 1. Fütterung mit Schilddrüse am 28., 31. Mai, 1. und 3. Juni. Bis zum 13. Juli keine Wirkung.

b) Struma nodosa parenchymatosa. Knoten von 1,5 cm Durchmesser, graurot, mäßig transparent. Mikroskopisch: Kleine bis mittelgroße Bläschen, ohne Kolloid.

Versuchsanordnung wie beim vorigen Versuch. Am 5. Juni starke Abmagerung. Hinterbeinchen bei sämtlichen Tierchen durchgebrochen. Am 6. und 7. Juni Schwanzreduktion, Geigenform. Am 9. Juni sind 4 Tiere, die noch keine Vorderbeine haben, tot. Am 10. Juni 2 Tiere mit starker Schwanzreduktion tot. Hinterbeinchen gut entwickelt. Bei den Kontrolltieren noch keine Hinterbeine. Am 13. Juni zeigen die 2 noch lebenden Tiere den »Zwergtypus«, besitzen einen nur ganz kleinen

Schwanz und kleine, aber gut differenzierte Hinterbeine. Am 20. Juni sterben die 2 letzten Tiere. Starke Wirkung.

5. J.-Nr. 914, 1919. 28jähriger Mann. Struma seit 8 Jahren.

a) Struma nodosa parenchymatosa. Mikroskopisch: Kleine und mittelgroße Bläschen ohne Kolloid.

Beginn des Versuches am 3. Juni 1919. 8 selbst gezüchtete Esculentakaulquappen. Mittlere Schwanzlänge 16,5 mm, mittlere Rumpflänge 8,1 mm, mittlere Rumpfbreite 5,0 mm. Fütterung mit Schilddrüse am 3., 5., 6. und 7. Juni. Am 9. Juni keine Abmagerung. Anlage der Hinterbeinchen etwas größer. Am 13. Juni weiteres Wachsen der Hinterbeine. Am 17. Juni Geigenform. Hinterbeinchen größer als bei den Kontrolltieren. Am 20. Juni keine Schwanzreduktion, keine Vorderbeinchen, nur große Hinterbeinchen. Am 28. Juni Knospen an der Durchbruchstelle der Vorderbeine. 1 Tier sehr klein. Schwache Wirkung.

b) Struma nodosa parenchymatosa. Mikroskopisch: Kleine leere Bläschen und Schläuche und solide Zellstränge. Sehr viel hyalines Bindegewebe.

Beginn des Versuches und Anordnung wie beim vorigen Versuch, nur wird auch noch am 9. Juni gefüttert. Am 9. Juni keine Veränderung, am 13. Juni Hinterbeinchen etwas ausgewachsen, am 17. Juni Geigenform, dunkle Pigmentierung. Am 20. Juni charakteristische Schilddrüsentiere. Am 28. Juni 7 Tiere tot, gut ausgebildete Hinterbeine, keine Vorderbeine, Froschmund, Spiraldarm verschwunden. Am 2. Juli sterben die 2 letzten Tiere. Mäßig starke Wirkung.

6. J.-Nr. 915, 1919. 19jähriges Mädchen. Struma nodosa parenchymatosa seit 2—3 Jahren. Kleiner, wenig transparenter Knoten. Mikroskopisch: Kleine Bläschen, die nur ganz vereinzelt Kolloid enthalten.

Beginn des Versuches und Anordnung wie beim vorigen Versuch. Am 9. Juni starke Abmagerung. Am 13. Juni starke Schwanzreduktion, Geigenform. Am 17. Juni bei einem Tier linkes Vorderbein durchgebrochen. Schwanz beinahe auf die Hälfte reduziert. Am 20. Juni: 2 Tiere haben Vorderbeine. Am 28. Juni Vorder- und Hinterbeinchen bei sämtlichen Versuchstieren, Schwanz zu $^2/_3$ resorbiert. Am 29. Juni sterben die Tiere. Von den Kontrolltieren 6 ohne Veränderung, bei zweien Metamorphose. Starke Wirkung.

7. J.-Nr. 918, 1919. 33jährige Frau. Struma nodosa colloides seit 10 Jahren. Knoten von 4 cm Durchmesser, stark transparent. Mikroskopisch: Kleine bis sehr große Bläschen mit kubischem oder abgeplattetem Epithel. In den Bläschen häufig eosinophiles Kolloid.

Beginn des Versuches am 5. Juni 1919. 8 Tiere wie bei Nr. 1. Fütterung mit Schilddrüse am 5., 6., 9. und 11. Juni. Am 13. Juni bei sämtlichen Tieren Abmagerung. Am 28. Juni 6 Tiere in Metamorphose, Froschmund, Schwanzreduktion, bei 2 Tieren auch Vorderbeine. Am 1. Juli starke Schwanzresorption, Hinterbeinchen dick, alle Tiere tot. Mäßig starke Wirkung.

8. J.-Nr. 984, 1919. 29jährige Frau. Struma nodosa colloides seit 10 Jahren. 2 Knoten a und b von 1,5 und 2 cm Durchmesser, stark transparent. Mikroskopisch: Kleine und große Bläschen. Epithel kubisch oder abgeplattet. Mit Eosin-Hämalaun blaurot gefärbtes Kolloid, vielfach mit Vakuolen.

Beginn des Versuches am 15. Juni 1919. 2 Gruppen zu je 3 Tieren mit kleinen Hinterbeinchen und ohne Vorderbeinchen. Fütterung mit Schilddrüse am 15., 16., 17. und 18. Juni. Am 20. Juni haben die Tiere die typische Keilzuspitzung der hinteren Körperhälfte. Bei 2 Tieren von dem Knoten b Vorderbeine. Am 21. Juni Metamorphose bei einem Tiere der Serie a, bei b haben alle 3 Tiere Vorderbeine. Am 23. Juni Metamorphose bei allen Tieren, 1 Tier tot, bei einem Tier der Serie b Schwanz noch lang, bei einem anderen Schwanz beinahe ganz resorbiert. Am 25. Juni alle Tiere der Serie a tot, bei der Serie b Schwanzreduktion bei allen Tieren. Von den 3 Kontrolltieren eines metamorphosiert, 2 ohne Veränderung. Mäßig starke Wirkung.

9. J.-Nr. 1018, 1919. 18 jähriger Mann. Struma nodosa parenchymatosa seit 3 Jahren. Graurote, wenig transparente Knoten von etwa 1,5 cm Durchmesser. Mikroskopisch: Kleine, leere Bläschen, Schläuche und Stränge mit kubischem Epithel.

Beginn des Versuches am 20. Juni 1919. 6 Tiere mit kleinen Hinterbeinchen. Mittlere Schwanzlänge 20,0 mm, mittlere Rumpflänge 13,5 mm, mittlere Rumpfbreite 7,6 mm. Fütterung mit Schilddrüse am 20., 21., 23. und 24. Juni. Am 26. Juni keine Metamorphose. Am 28. Juni Metamorphose bei 2 Versuchs- und 2 Kontrolltieren. Am 6. Juli noch nicht alle Tiere metamorphosiert. Unterschied gegenüber den Kontrolltieren gering. Schwache Wirkung.

10. J.-Nr. 1109, 1919. 32 jährige Frau. Struma nodosa parenchymatosa. Kleine, graurote Knoten. Mikroskopisch: Größtenteils kleine Bläschen mit wenig Kolloid.

Beginn des Versuches am 6. Juli 1919. 5 Esculentakaulquappen. Fütterung mit Schilddrüse am 6., 8. und 9. Juli. Am 13. Juli alle Tiere ohne Vorderbeine, am 15. Juli hat nur eines ein Vorderbein. Am 20. Juli alle Tiere metamorphosiert. Metamorphose der Kontrolltiere am 22. Juli. Keine Wirkung.

11. J.-Nr. 1110, 1919. 25 jähriger Mann. Struma nodosa parenchymatosa. Knoten von 8 : 6 : 2 cm, grau-gelblich, stark transparent. Mikroskopisch: Drüsenbläschen mit kubischem und zylindrischem Epithel, nur wenige mit Kolloid gefüllt. Viele solide Zellstränge.

Beginn und Anordnung wie beim vorigen Versuch. Am 13. Juli keine Veränderung, ebenso am 15. Juli. Am 18. Juli hat 1 Tier Vorderbeinchen. Am 20. Juli Metamorphose bei 2 Tieren, am 25. Juli bei den übrigen 4. Keine Wirkung.

12. J.-Nr. 1129, 1919. 44 jährige Frau. Struma nodosa parenchymatosa. Großer Knoten mit zystischer Erweichung. Mikroskopisch: Kleine Bläschen mit kubischem Epithel, sehr wenig eosinophiles Kolloid, etwas mehr basophiles Kolloid. Viele Bläschen leer, daneben solide Zellstränge.

Beginn des Versuches am 9. Juli 1919. 5 selbstgezüchtete Esculentakaulquappen mit gut ausgebildeten Hinterbeinchen. Fütterung mit Schilddrüse am 9., 11., 12. und 13. Juli. Am 2. August haben sämtliche Kontrolltiere metamorphosiert, von den Versuchstieren nur 3. Keine Wirkung.

13. J.-Nr. 1159, 1919. 36 jährige Frau. Struma nodosa parenchymatosa. Knoten von 6 cm Durchmesser, graugelb, mäßig transparent.

mit Zysten. Mikroskopisch: Kleine leere Bläschen mit kubischem und zylindrischem Epithel. Schmale, solide Zellstränge.

Beginn des Versuches am 13. Juli 1919. 6 selbstgezüchtete Esculentakaulquappen. Mittlere Schwanzlänge 23 mm, mittlere Rumpflänge 12,2 mm, mittlere Rumpfbreite 8,0 mm. Hinterbeinchen gut ausgebildet. Fütterung mit Schilddrüse am 13., 14., 15. und 16. Juli. Am 30. Juli haben noch nicht alle Versuchstiere metamorphosiert, 3 sind noch Larven. Von den Kontrolltieren haben fast alle metamorphosiert. Keine Wirkung.

14. J.-Nr. 1160, 1919. 10jähriger Knabe. Struma nodosa parenchymatosa. Knoten von 5 : 3 : 1 cm, braunrot transparent, meist große, leere Bläschen, daneben kleinere Bläschen. Epithel kubisch bis zylindrisch.

Beginn des Versuches und Anordnung wie bei Nr. 13. Am 30. Juli haben nur 4 Tiere metamorphosiert, 2 sind noch Larven. Keine Wirkung.

Wir finden in dieser Gruppe 5 Adenomknoten (1b, 4a, 7, 8a und b) mit reichlichem Kolloidgehalt und meist großen Bläschen (Struma nodosa colloides) und 14 Knoten mit sehr wenig oder gar keinem Kolloid, zusammengesetzt aus kleinen Bläschen, Schläuchen und soliden Zellsträngen (Struma nodosa parenchymatosa, dem Wölflerschen sog. fötalen Adenom entsprechend). Sekundäre Veränderungen wie Hyalinisierung und Ödem des Stromas, Gefäßverkalkung, Blutungen, Zystenbildungen sind in diesen Knoten hie und da anzutreffen. Wir haben sie aber nicht weiter erwähnt, da sie für unser Thema keine Bedeutung haben.

Von den 5 Kolloidknoten haben 2 (1b und 4a) gar keine Veränderung bei den Kaulquappen hervorgerufen, die 3 anderen (7, 8a und b) haben eine mäßig starke Wirkung ausgeübt. Die Verfütterung der 14 parenchymatösen Knoten hatte in der Mehrzahl der Fälle (neunmal) gar keine Entwicklungsbeschleunigung zur Folge, dreimal (5a und b, 9) war die Wirkung schwach oder mäßig stark und nur zweimal (4b und 6) fand sich die für vollwertige Schilddrüse typische rasche Wirkung. Letzteres ist um so auffallender, als diese Knoten entweder gar kein oder nur sehr wenig Kolloid enthielten und dennoch eine stärkere Wirkung entfalteten, als die kolloidreichen Knoten dieser Gruppe. Nun kann man natürlich einwenden, daß in den histologisch nicht untersuchten Teilen der verfütterten Knoten vielleicht mehr Kolloid vorhanden gewesen wäre, denn die Knoten besitzen nicht immer einen so gleichmäßigen Bau, wie das normale oder diffus hyperplastische Schilddrüsengewebe. Da wir aber jeweilen zur Untersuchung Schnitte durch die Mitte des ganzen Knotens gelegt haben, so scheint uns diese Fehlerquelle gering zu sein, denn erfahrungsgemäß finden sich stärkere Unterschiede in Kolloidgehalt und Bläschengröße hauptsächlich zwischen Zentrum und Peripherie der Knoten.

Wir haben also auch in dieser Gruppe kein direktes Verhältnis zwischen Kolloidgehalt und Wirksamkeit im Kaulquappenversuch, vielmehr hat es den Anschein, als ob unter Umständen auch das Epithel die wirksame Substanz enthielte, denn sonst wäre es kaum möglich, daß die kleinfollikulären Adenome, welche fast ausschließlich aus Epithel bestehen, eine so starke Wirkung haben können.

Graham, dessen Arbeit wir eingangs zitiert haben, ist auch der Meinung, daß die Beeinflussung der Froschlarven durch die menschlichen Schilddrüsenadenome in keinem konstanten Verhältnis zur Differenzierung oder zum Wachstum der Knoten stehe. Er läßt sie aber von ihrem Jodgehalt abhängig sein. Wir haben nun leider bei unserem Material den Jodgehalt nicht bestimmt und können deshalb zu dieser Frage keine Stellung nehmen. Wir hoffen aber, diese Lücke nächstens an neuem Material auszufüllen. Immerhin konnte auch Graham keinen Parallelismus zwischen Jodgehalt und Wirkung auf die Kaulquappen konstatieren, z. B. wirkte ein Adenom mit einem Jodgehalt von 0,4% nur sehr wenig stärker, als ein anderes mit 0,13%. Graham führt dies auf verschiedene Umstände, z. B. ungleiche Aufnahme der verfütterten Drüsensubstanz, leichte Differenzen im Alter, Geschlecht und Empfindlichkeit der Tiere zurück. Da wir aber durch die Untersuchungen von Romeis wissen, daß die Wirkung auch noch in sehr starken Verdünnungen (z. B. bei einer 0,000001%igen Jodthyreoglobulinlösung) noch deutlich in Erscheinung tritt, so ist diese Erklärung nicht gerade wahrscheinlich. Vielmehr deutet die Divergenz darauf hin, daß das Jod entweder teilweise in inaktiver Form in der Schilddrüse enthalten ist, wobei seine Stellung im Molekül eine andere wäre, oder daß neben dem Jod noch andere Stoffe in Betracht fallen.

Interessant ist, daß auch in dieser Gruppe Fälle vertreten sind, bei denen die Fütterung mit Drüsensubstanz eine Entwicklungshemmung an Stelle der gewohnten Entwicklungsbeschleunigung hervorbrachte (2a und b, 3). Wir haben also hier dasselbe Verhalten, wie bei Nr. 5 aus der Gruppe der Neugeborenen. Auch hier tritt die Entwicklungshemmung auf, ohne daß eine anfängliche Beschleunigung stattgefunden hätte. Graham hat in seinen Versuchen die Beobachtung gemacht, daß sehr jodarme oder jodfreie Adenome die Entwicklung nur wenig oder nicht beschleunigen, daß sie aber das Wachstum wesentlich fördern können. Graham meint, daß hier die Schilddrüse rein als Nahrung diene und auf diese Weise das Wachstum verbessere, doch ist es wahrscheinlicher, daß diese Adenome wegen ihres starken Gehaltes an Kernsubstanzen auf die

angegebene Weise wirken, denn nach Romeis hat ja gerade das Nukleoproteid eine wachstumsfördernde Wirkung.

Auf alle Fälle aber ist es interessant, daß von Strumaknoten, die wir wegen ihrer scharfen Abgrenzung und ihres expansiven Wachstums zu den echten Blastomen rechnen müssen, überhaupt eine biologische Wirkung entfaltet werden kann, die derjenigen einer normalen Drüse nichts nachgibt. Man hat ja aus den Sekretionserscheinungen (z. B. Ausstoßung von Altmannschen Granula), die man mikroskopisch in Adenomen konstatieren kann, schon lange auf eine Funktion dieser Tumoren geschlossen. Hier liegt nun aber ein sicherer Beweis dafür vor, daß tatsächlich eine biologisch wirksame Substanz von dem Epithel der Adenome produziert werden kann. Die Anaplasie ist also gerade in den Adenomen der Schilddrüse oft sehr wenig oder gar nicht ausgesprochen, vielmehr stellen sie zum Teil sehr hoch differenzierte Geschwülste dar, die in ihrem Wesen durchaus den Eindruck eines Organoides machen. Ob ihre Funktion dem Organismus auch in vollem Umfange zugute kommt, ist freilich eine andere Frage. Erschwerend für die Sekretabfuhr wirkt vor allem die ganz mangelhafte Ausbildung der Lymphgefäße in den Adenomen, weshalb wir auch häufig Sekretstauung beobachten können. Auch die Blutgefäßversorgung ist in den Knoten schlechter als im normalen Drüsengewebe. Daß aber sogar maligne epitheliale Strumen funktionell für die normale Drüse eintreten können, beweist der bekannte Fall von v. Eiselsberg mit seinen Krebsmetastasen, welche eine Kachexia thyreopriva zum Verschwinden brachten, sowie der Fall von Meyer-Hürlimann und Oswald mit Produktion eines jodhaltigen Sekretes, das in seiner physiologischen Wirkung auf den Vagus dem normalen Schilddrüsensekret durchaus entsprach.

5. Basedowstruma.

Es handelte sich hier um einen typischen Fall von Morbus Basedowii, bei welchem 12 Stunden nach Ligatur der 4 Schilddrüsenarterien der Tod eintrat.

S.-Nr. 256, 1919. 35 jährige Frau. Schilddrüse sehr stark vergrößert, Gewicht 225 g. Der rechte Lappen besteht teils aus vergrößerten, grauen oder grauroten Läppchen, von geringer Transparenz, teils aus grauen Knoten mit einem Durchmesser bis zu 3 cm. Im linken Lappen ebenfalls vergrößerte, graue und graurote Läppchen und Knoten, wovon einer zystisch erweicht ist.

Mikroskopisch: Die Schilddrüse setzt sich aus vergrößerten Läppchen und Adenomknoten zusammen. Die Läppchen bestehen aus kleinen

Schläuchen und kleinen und mittelgroßen, meist leeren Bläschen. Nur hier und da enthalten letztere homogenes eosinophiles Kolloid. Epithel der Bläschen kubisch, vielfach auch hoch zylindrisch, mit dicht aneinanderliegenden Kernen. Häufig kleinere und größere Papillen. Starke Epitheldesquamation. Intralobuläre Septen schmal, Blutgehalt gering. Interlobuläre Septen ebenfalls meist schmal, nur ganz vereinzelt kleine Lymphozytenhäufchen, ohne Keimzentren.

Die kleinen Knoten zeigen einen ähnlichen Bau wie die Schilddrüsenläppchen, nur ist das Epithel hier selten hochzylindrisch. Die größeren Knoten bestehen meistens aus Schläuchen und soliden Zellsträngen und sind zum Teil nekrotisch. Hier und da kleine basophile Kolloidschollen.

Zur Verfütterung gelangt nur Schilddrüsensubstanz ohne Knoten. Beginn des Versuches am 13. Mai 1920. 6 Tiere (Abb. 2). Schilddrüsenfütterung am 13., 15. und 17. Mai. Die ersten Zeichen der Schilddrüsenwirkung zeigen sich am 18. Mai. Am 19. Mai ist bei allen Tieren der Schwanz zum größten Teil resorbiert. Am 23. Mai Beendigung der Metamorphose bei 3 Tieren, am 26. Mai auch bei den übrigen Tieren. Sehr starke und rapide Wirkung.

Bestimmung des Jodgehaltes. Analysierte Menge 0,514 g getrocknete Drüse, Jodgehalt 0,056 mg = 0,011%. Verbraucht wurden 73,8 ccm einer KJ-Lösung von 1 : 1000000.

Hier liegt also eine rasche und ganz typische Wirkung vor, trotzdem der Kolloidgehalt der verfütterten Basedowstruma recht gering war, wie dies ja gewöhnlich bei hochgradigem Basedow der Fall ist. Auch der relative Jodgehalt der Drüse ist eher gering, er ist z. B. siebenmal kleiner als in der Thyreoidtablette von Burroughs Wellcome, die Wirkung auf die Kaulquappen ist aber mindestens ebenso stark (Abb. 2). Nach A. Kocher ist der Jodgehalt der Basedowstruma äußerst schwankend. Kocher gibt Höchstwerte von 0,8 mg in 1 g frischer Drüse an, während in unserem Fall auf 1 g getrocknete Drüse nur 0,11 mg Jod kommen. Wir dürfen also daraus schließen, daß trotz des vorwiegend epithelialen Charakters und trotz der Kolloidarmut der Basedowstruma biologisch wirksame Substanzen doch in beträchtlicher Menge im Drüsengewebe enthalten sind, was auch durchaus den klinischen Erfahrungen und der Anschauung entspricht, daß die Basedowstruma durch Hyperthyreose gekennzeichnet ist. Wir erinnern hier an die Untersuchungen von Eiger, der mit Blutplasma von Basedowkranken ganz gleich wie mit Blut von Ratten, die mit Schilddrüse gefüttert worden waren, eine deutliche Beeinflussung von unterschwelligen Adrenalindosen konstatieren konnte, in dem Sinne, daß die Adrenalinwirkung am überlebenden Gefäß hier deutlich in Erscheinung trat, während Blut von normalen Tieren keinen Erfolg hatte.

Wenn wir zum Schluß noch die Resultate der verschiedenen Gruppen miteinander vergleichen, so ersehen wir aus folgender kleiner Tabelle, daß in jeder Gruppe Fälle mit typischer Schilddrüsenwirkung vertreten sind, daß ihre Zahl aber eine sehr ungleiche ist

Tabelle 2.

	Starke Wirkung	Mäßig starke Wirkung	Schwache Wirkung	Keine Wirkung
Normale Schilddrüse	2	—	—	—
Neugeborene	1 (6,25)	—	1?(6,25)	14 (87,5)
Struma diffusa colloides	5 (55,5)	2 (22,25)	2 (22,25)	—
Struma diffusa parenchymatosa	—	1 (33,3)	—	2 (66,7)
Struma nodosa colloides . . .	—	3 (60)	—	2 (40)
Struma nodosa parenchymatosa	2 (14,3)	1 (7,1)	2 (14,3)	9 (64,3)
Basedowstruma	1	—	—	—

(Die eingeklammerten Zahlen bedeuten die prozentuale Verteilung.)

und auch die Intensität der Wirkung sehr wechselt. Dem normalen Verhalten am nächsten steht die Struma diffusa, namentlich ihre kolloide Form mit 55,5% stark wirkenden Drüsen, dann folgt an zweiter Stelle die Gruppe der Struma nodosa, während die Gruppe der Neugeborenen die meisten Versager aufweist. Dieses Resultat ist, wenn wir das histologische Bild berücksichtigen, keineswegs überraschend, denn die Struma diffusa steht der normalen Schilddrüse am nächsten, da sie deren Läppchenstruktur beibehalten hat und nur eine gleichmäßige Hyperplasie darstellt, wobei im Anfang der Kropfentwicklung das wuchernde Epithel überwiegt, später aber oft ein Gleichgewichtszustand eintritt, indem die Epithelproliferation aufhört und eine Kolloidspeicherung in den Bläschen stattfindet. Die kolloiden Formen haben hier im allgemeinen stärker gewirkt, als die parenchymatösen, da sie mehr den normalen Typus verkörpern. Bei der Struma nodosa, einer echten Geschwulstbildung, ist hingegen der Effekt viel wechselvoller und wir sehen hier auch nicht annähernd ein bestimmtes Verhältnis zu Bläschengröße und Kolloidinhalt. Die Produktion wirksamer Substanzen schreitet hier offenbar sehr verschieden weit fort, ohne daß wir hierfür stets genaue histologische Kriterien haben. Vielleicht ist aber auch der nutritive Zusammenhang der Knoten mit dem umgebenden Schilddrüsengewebe, z. B. die Blutversorgung, die Abkapselung, von wesentlicher Bedeutung, letztere namentlich wegen der verschiedenen Möglichkeit einer Diffusion.

Der fast durchwegs negative Ausfall unserer Versuche mit den Schilddrüsen der Neugeborenen stimmt mit der in der Einleitung angeführten Anschauung überein, daß die fast immer kolloid- und jodfreie Drüse des Neugeborenen noch keine Funktion ausübt oder, vorsichtiger ausgedrückt, wenigstens keine Steigerung des Stoffwechsels hervorruft. Denn nach Jarisch wird die vorzeitige Metamorphose, welche mit zur typischen Schilddrüsenwirkung gehört, durch den raschen Abbau der Larvenorgane ausgelöst, welche gerade bei Fütterung mit Schilddrüsen von Neugeborenen fehlt. Unsere Versuche sprechen dafür, daß der Mangel an Jod hier für das negative Ergebnis den Ausschlag gab, denn in der einzigen stark wirkenden Drüse ließ sich Jod nachweisen, während die jodfreien Drüsen stets unwirksam waren. Allerdings dürfen wir nicht verschweigen, daß auf der anderen Seite eine jodfreie Struma diffusa von einem 5jährigen Mädchen positiv wirkte und daß also die Regel auch Ausnahmen erleidet. Bis jetzt haben sich freilich die meisten Autoren (Romeis, Lenhart, Rogoff, Graham) dahin ausgesprochen, daß der Jodgehalt ein wesentlicher Faktor bei der Schilddrüsenwirkung auf die Kaulquappen, wenigstens bei der Dissimilation ist, und Abelin hat gezeigt, daß Dijodtyramin eine charakteristische Schilddrüsenwirkung ausübt, während das jodfreie Tyramin viel schwächer und nicht so regelmäßig wirkt. Demgegenüber haben allerdings Herzfeld und Klinger auch mit völlig jodfreien Schilddrüsenabbauprodukten eine typische Wirkung beobachtet. Da auf der anderen Seite einfache Jodsalze nach Abelin und Lenhart durchaus negative Resultate ergeben, so ist die Veränderung der Kaulquappen jedenfalls auf eine organische Substanz zurückzuführen und diese scheint nach den vorliegenden Beobachtungen in Verbindung mit Jod an Wirksamkeit zu gewinnen.

Da nun aber das Jod nach den Forschungen Oswalds wohl hauptsächlich an das Kolloid gebunden ist — Ausnahmen scheinen freilich vorzukommen (Äschbacher, Claude und Blanchetière) —, so ist es auch nicht verwunderlich, daß im großen und ganzen kolloidreiche Drüsen öfter und stärker wirken, als kolloidarme. Dies zeigen uns namentlich die starken Wirkungen bei den normalen Drüsen und bei den diffusen Kolloidstrumen. Das Kolloid ist also jedenfalls kein nebensächlicher Bestandteil des Schilddrüsengewebes, aber die stark wirksame Basedowstruma, sowie einzelne parenchymatöse Strumen aus der Gruppe der Adenome beweisen uns andererseits, daß ein Parallelismus zwischen Kolloidgehalt und Wirksamkeit im Kaulquappenversuch nicht auf der ganzen Linie

besteht, und daß wahrscheinlich im Epithel, das ja der Produzent des Kolloids ist, die gleichen wirksamen Substanzen enthalten sein können wie im Kolloid.

Endlich ist noch die Möglichkeit zu berücksichtigen, daß jod- und kolloidfreie Drüsen und Strumen, welche sehr reich an Epithelien sind, wie z. B. die Drüsen der Neugeborenen oder die parenchymatösen Adenome, auch einmal wachstumsfördernde Eigenschaften, ähnlich dem Thymusgewebe entfalten können, da sie wohl sehr viel Nukleoproteid enthalten und dieses nach Romeis das Wachstum begünstigt. Wir selbst haben zwar keine solchen Beobachtungen gemacht, hingegen sprechen die Erfahrungen, über die Graham berichtet, bei einigen Fällen ganz in diesem Sinne.

Literatur.

Abderhalden, Studien über die von einzelnen Organen hervorgebrachten Substanzen mit spezifischer Wirkung. Pflügers Archiv 1915, Bd. 162. — Abderhalden und Schiffmann, Studien über die von einzelnen Organen hervorgebrachten Substanzen mit spezifischer Wirkung. Ebenda 1920, Bd. 183. — Abelin, Einfluß von Dijodtyramin und Tyramin auf die Entwicklung von Froschlarven. Biochem. Zeitschr. 1920, Bd. 102. — Derselbe, Wirkung der proteinogenen Amine auf den Stickstoff-Stoffwechsel schilddrüsenloser Hunde. Ebenda 1919, Bd 93, Hft. 3 und 4. — Abels, Über Manifestwerden von Athyreosis (Myxödem) beim Neugeborenen. W. kl. W. 1911, S. 1581. — Äschbacher, Über den Einfluß krankhafter Zustände auf den Jod- und Phosphorgehalt der normalen Schilddrüse. Beitr. zur Pathol. der Schilddrüse 1905, Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. Bd. 15. — Asher und Flack, Nachweis der Wirkung eines inneren Sekretes der Schilddrüse und die Bildung desselben unter dem Einfluß der Nerven. Zentrbl. f. Physiol. 1911, Bd. 24, Nr. 6. — Barfurth, Versuche über die Verwandlung der Froschlarven. Arch. f. mikr. Anat. 1887, Bd. 29. — Derselbe, Der Hunger als förderndes Prinzip in der Natur. Ebenda 1887, Bd. 29. — Baumann, Über das normale Vorkommen des Jods im Tierkörper. Der Jodgehalt der Schilddrüsen von Menschen und Tieren. Hoppe Seylers Zeitschr. f. physiol. Chemie 1896/97, Bd. 22. — Bürgi, Organotherapie. Jahreskurse für ärztliche Fortbildung 1914, Augustheft. — Claude und Blanchetière, Sur la teneur en jode de la glande thyroide dans ses rapports avec la constitution anatomique de l'organe. Journ. de physiol. et de pathol. générale 1910, Bd. 12. — Cotronei, Première contribution expérimentale à l'étude des rapports des organes dans la croissance et dans la métamorphose des amphibiens anoures. Arch. ital. de biol. 1914, Bd. 61. — Eiger, Experimentelle Studien über die Schilddrüse. Zeitschr. f. Biol. 1917, Bd. 67. — v. Eiselsberg, Über physiologische Funktion einer im Sternum zur Entwicklung gekommenen krebsigen Schilddrüsenmetastase. Arch. f. klin. Chir. 1894, Bd. 48. — Elkes, Der Bau der Schilddrüse um die Zeit der Geburt. Diss. Königsberg 1903. — Erdheim, Über Schilddrüsenaplasie. Zieglers Beitr. 1904, Bd. 35. — Graham, A study of the physiological activity of adenomata of the thyroid gland, in relation to their jodine content, as evidenced by feeding experiments on tad-

poles. Journ. of exper. med. 1916, Bd. 24. — Gundernatsch, Feeding experiments on tadpoles I. The influence of specific organs given as food on growth and differentiation. Arch. f. Entwicklungsmech. 1912, Bd. 35. — Derselbe, Feeding experiments on tadpoles II. A further contribution to the knowledge of organs with internal secretion. Americ. Journ. of Anatomy 1914, Bd. 15. — Herzfeld und Klinger, Zur Chemie des Schilddrüsensekrets. Schweiz. med. Wochenschr. 1920, Nr. 27. — Dieselben, Chemische Studien zur Physiologie und Pathologie. Zur Funktion der Schilddrüse. M. m. W. 1918, Nr. 24. — Hesselberg, Die menschliche Schilddrüse in der fötalen Periode und in den ersten 6 Lebensmonaten. Frankf. Zeitschr. f. Path. 1910, Bd. 5. — Jarisch, Über die Wirkung der Schilddrüse auf Kaulquappen. Pflügers Arch. 1920, Bd. 179. — Kahn, Zur Frage der Wirkung von Schilddrüse und Thymus auf Froschlarven. Ebenda 1916, Bd. 163. — Kocher, A., Die histologische und chemische Veränderung der Schilddrüse bei Morbus Basedowii und ihre Beziehungen zur Funktion der Drüse. Virch. Arch. 1912, Bd. 208. — Lenhart, The influence upon tadpoles of feeding desiccated thyroid gland in variable amounts and of variable jodine contents. Journ. of exper. med. 1915, Bd. 22. — Marine und Lenhart, Effects of the Administration or the withholding of Jodin-containing compounds in normal, colloid or actively hyperplastic (parenchymatous) thyroids of dogs. Arch. of int. med. Sept. 1909, Hft. 4. — Dieselben, Colloid glands (goitres), their etiology and physiological significance. Bull. of the Johns Hopkins Hosp. 1909, Bd. 20, Nr. 218. — Marine und Rogoff, The absorption of potassium jodid by the thyroid gland in vivo, following its intravenous injection in constant amounts. Journ. of pharmac. and exper. ther. 1916, Bd. 8. — Méroz, Le corps thyroide chez les nouveau-nés et spécialement à Genève. Revue méd. de la Suisse rom. 1910, Bd. 30. — Meyer-Hürlimann und Oswald, Karzinom der Schilddrüse mit exzessiver spezifischer Drüsenfunktion. Korrbl. f. Schw. Ärzte 1913, Nr. 46. — Oswald, Über den Jodgehalt der Schilddrüsen. Hoppe-Seylers Zeitschrift für Physiol. Chemie 1897, Bd. 23, Hft. 3. — Derselbe, Über die chemische Beschaffenheit und die Funktion der Schilddrüse. Habilitationsschrift Zürich 1900. — Rogoff, The liberation of the internal secretion of the thyroid gland into the blood. Journ. of pharmac. and exper. therap. 1918, Bd. 12. — Romeis, Experimentelle Untersuchungen über die Wirkung innersekretorischer Organe. II. Der Einfluß von Thyreoidea- und Thymusfütterung auf das Wachstum, die Entwicklung und die Regeneration von Anurenlarven. Arch. f. Entw.-Mech. 1915, Bd. 40 und 41. — Derselbe, III. Biologische Versuche über die Wirksamkeit verschiedener Thyreoideapräparate. Zeitschr. f. d. ges. exper. Med. 1916, Bd. IV. — Derselbe, IV. Ebenda 1916, Bd. V. — Derselbe, V. Ebenda 1918, Bd. VI. — Smith und Broders, Der Jodgehalt der Schilddrüse. Journ. of americ. med. assoc. 1914, Bd. 2. 10. Januar. Ref. W. kl. W. 1914, Nr. 27. — Tschikste, Über die Wirkung des im Schilddrüsenkolloid enthaltenen Nukleoproteids bei Morbus Basedowii. D. m. W. 1911, Nr. 48. — Unger, Beiträge zur Pathologie und Klinik der Neugeborenen. 1. Myxödem und Mongolismus eines Neugeborenen. W. med. W. 1912, Nr. 14. — Virchow, Die krankhaften Geschwülste 1863, 3. Bd. — Wegelin, Über die Ossifikationsstörungen beim endemischen Kretinismus und Kropf. Korrbl. f. Schw. Ärzte 1916, Nr. 20.

Erklärung der Abbildungen.

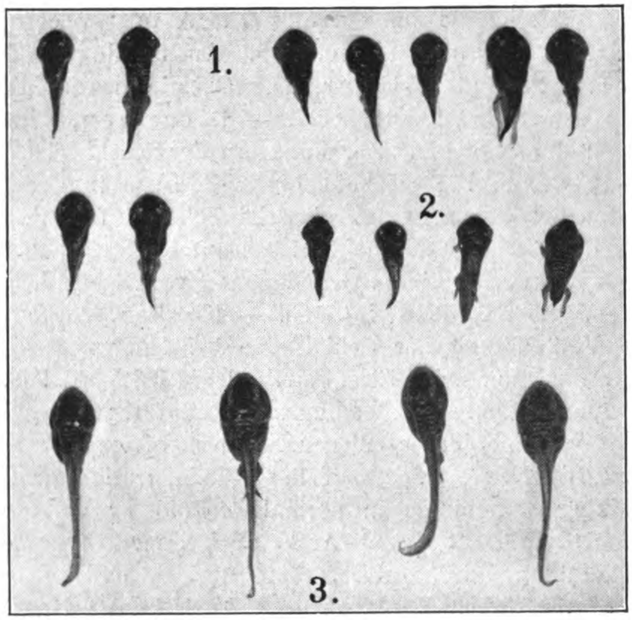


Abb. 1. Schilddrüsentablette **Burroughs Wellcome**.
Abb. 2. S. 256, 1919. Basedowstruma.
Abb. 3. S. 320, 1919. Struma neonati (Nr. 12).

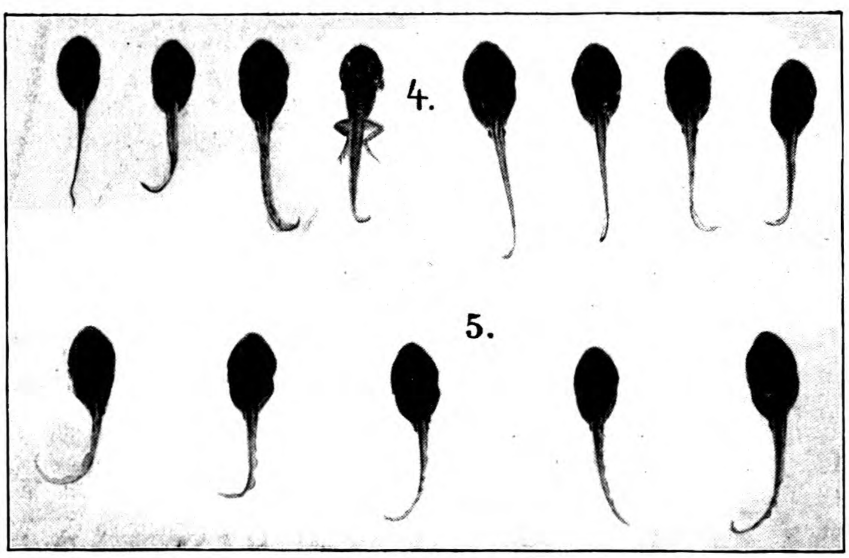


Abb. 4. Normaltiere als Kontrolle.
Abb. 5. S. 227, 1919. Struma neonati (Nr. 6).

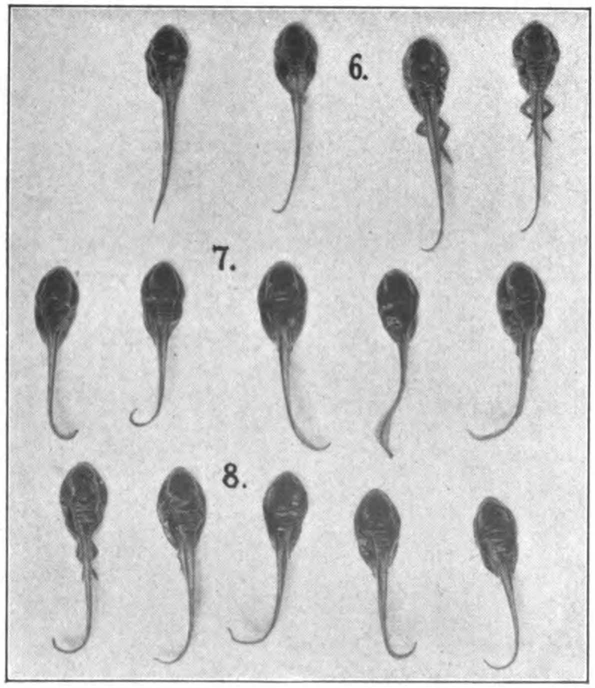


Abb. 6. S. 283, 1919. Struma neonati (Nr. 9).
Abb. 7. S. 301, 1919. Struma neonati (Nr. 10).
Abb. 8. S. 150, 1920. Struma neonati (Nr. 13).

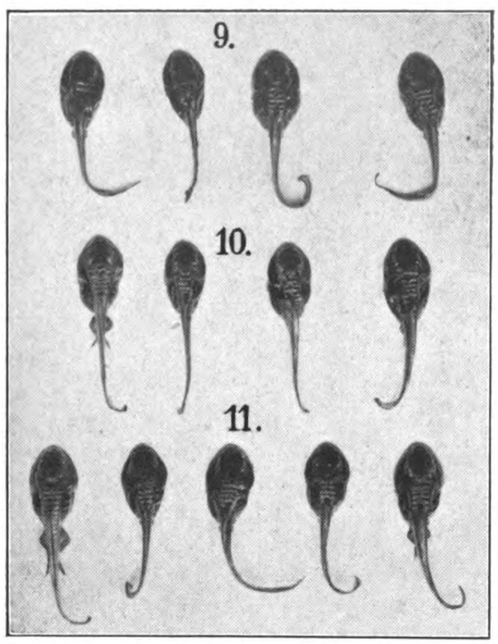


Abb. 9. S. 237, 1919. Struma neonati (Nr. 7).
Abb. 10. S. 319, 1919. Struma congenita eines 27 Tage alten Kindes (Nr. 11).
Abb. 11. S. 279, 1919. Struma neonati (Nr. 8).

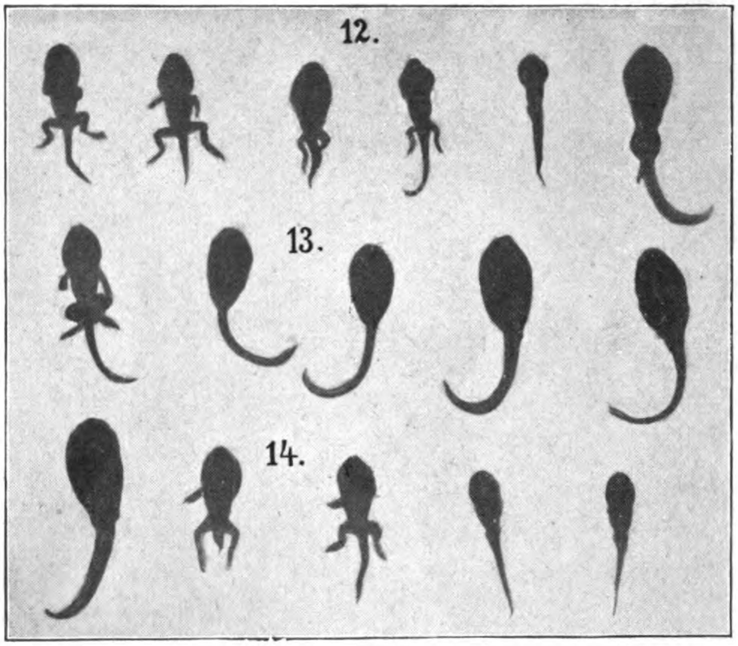


Abb. 12. S. 248, 1919. Struma diffusa parenchymatosa eines 5 jährigen Mädchens (Nr. 10).
Abb. 13. S. 280, 1919. Schilddrüse eines Neugeborenen (Nr. 1).
Abb. 14. S. 282, 1919. Schilddrüse eines Neugeborenen (Nr. 2).

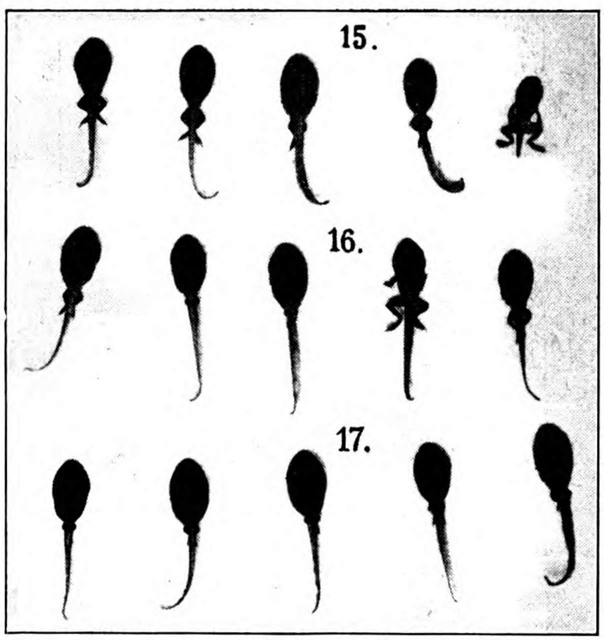


Abb. 15. S. 172, 1920. Struma neonati (Nr. 14).
Abb. 16. S. 173, 1920. Struma neonati (Nr. 15).
Abb. 17. Normaltiere als Kontrolle.

18.

19.

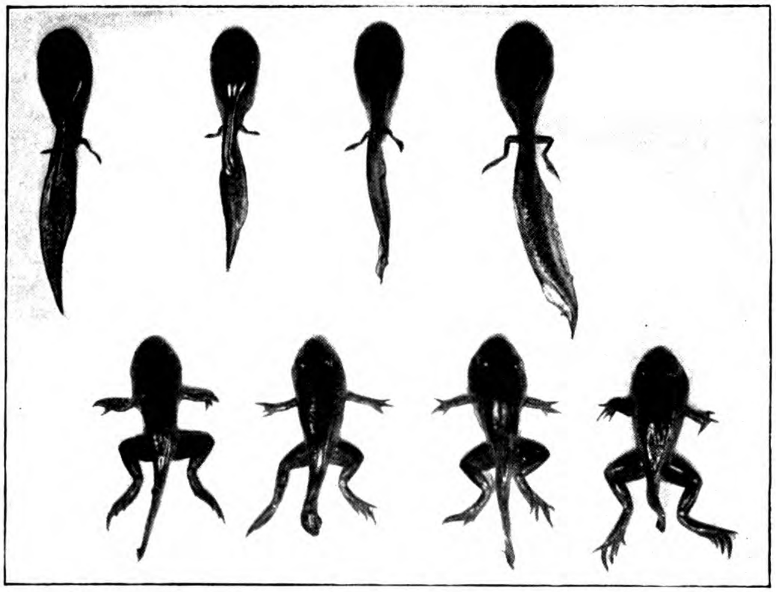


Abb. 18. S. 200, 1919. Struma neonati (Nr. 5).
Abb. 19. Normaltiere als Kontrolle zum vorigen Versuch.

20.

21

22

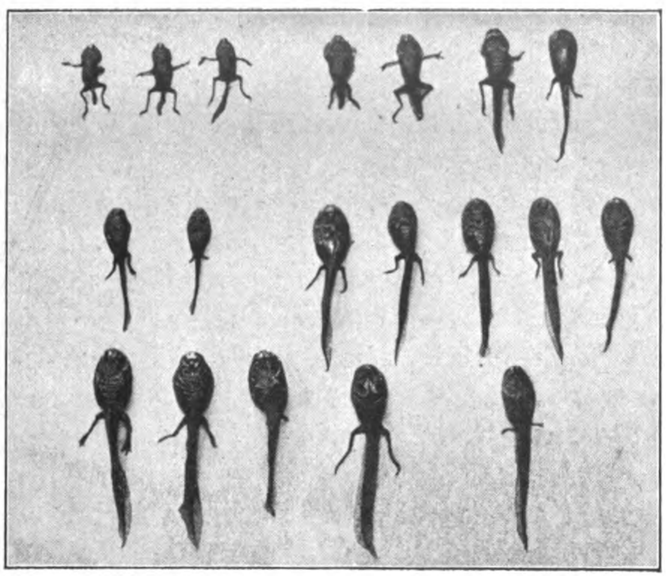


Abb. 20. S. 187, 1919. Struma diffusa colloides eines 54 jährigen Mannes (Nr. 1). Links drei Temporariakaulquappen, rechts vier Esculentakaulquappen.
Abb. 21. S. 188, 1919. Schilddrüse eines Neugeborenen (Nr. 4). Links zwei Temporariakaulquappen, rechts fünf Esculentakaulquappen.
Abb. 22. Normaltiere als Kontrolle zu den beiden vorigen Versuchen.

XII.

Aus der Medizinischen Klinik Würzburg.

Über das Verhalten des Blutes und Körpergewichtes nach Schweißverlusten und Theocingaben bei halogenreicher und halogenarmer Ernährung.

Von

Dr. L. Bogendörfer,

Assistent der Klinik.

Untersuchungen von Cohnheim (1) und Kreglinger (2) haben gezeigt, daß starke Schweißsekretion zu einem Gewichtsverlust und zu einer Chlorverarmung des Körpers führt und daß durch Wassergaben auch bei sehr reichlicher Flüssigkeitszufuhr dieser Gewichtsverlust nicht ausgeglichen werden kann, wenn mit dem Wasser nicht auch NaCl dem Körper zugeführt wird.

Diese Beobachtungen wurden weiter durch Groß und Kestner (3) bestätigt, die auf dem Monte Rosa-Laboratorium gemacht wurden. Es wurde hier das Gewicht einer Reihe von Versuchspersonen vor einer mit starken Schweißverlusten verbundenen Bergbesteigung und nach derselben bestimmt. Es zeigte sich dabei, daß der Gewichtsverlust bei chlorarmer Ernährung während der nächsten Tage nicht eingebracht wurde, während bei NaCl-reicher Kost rasch wieder das Ausgangsgewicht erreicht wurde. Gleichzeitig wurde das Blut kontrolliert, und als Ergebnis der durch Tierexperimente noch vervollständigten Selbstversuche folgendes festgestellt:

»Bei Muskelarbeit und durch sie bedingter Schweißabsonderung wird Wasser und Salz nur vorübergehend dem Blut entnommen und es kommt zu einem lebhaften Austausch zwischen Blut und Gewebe.

1. Das Gesamtblut wird reicher an Plasma, ärmer an Blutkörperchen, es verdünnt sich also.

2. Das Plasma wird reicher an Eiweiß, es konzentriert sich also. Der Salzgehalt bleibt ziemlich gleich.

3. Das Wasser wird dem Muskel entnommen.

4. Wasser kann nach hohen Wasserabgaben durch den Schweiß nur bei entsprechender Salzzufuhr wieder vollständig angesetzt werden.«

Diese Beobachtungen haben uns zu einer Nachprüfung und zu weiterer Beschäftigung mit diesen Verhältnissen veranlaßt, wobei sich die Fragestellung auf folgende Punkte erstreckte:

1. Wie verhält sich das Körpergewicht nach Schweißverlusten ohne gleichzeitige Muskelarbeit

a) bei gewöhnlicher Kost,

b) bei chlorarm ernährten Personen,

c) wenn man dem chlorarm ernährten Körper ein anderes Halogen als Chlor zuführt?

2. Wie verhält sich das Körpergewicht nach Gaben von Theocin

a) beim Normalernährten,

b) beim chlorarm Ernährten?

3. Welche Veränderungen im Blut hinsichtlich Erythrocytenzahl, Serumeiweiß und Serumkochsalz sind bei diesen Versuchen zu beobachten?

Versuchsanordnung.

Nachdem bei den Versuchspersonen das Körpergewicht morgens nüchtern konstant gefunden und die Schwankung des Körpergewichts im Laufe des Tages festgestellt war, wurde bei den Schwitzversuchen morgens nüchtern ein Schwitzbad gegeben, dabei das Körpergewicht vorher und nachher bestimmt und dann fortlaufend täglich morgens und abends kontrolliert. Dabei wurde in einer Gruppe von Versuchen gewöhnliche NaCl-haltige Kost gegeben, in einer anderen Gruppe eine NaCl-freie Ernährungsweise durchgeführt, die in manchen Fällen schon einige Tage vor dem Schwitzbad eingesetzt hatte. Die Flüssigkeitszufuhr war in allen Fällen reichlich, gewöhnlich wurde ein Wasserversuch eingelegt. In einer dritten Gruppe von Fällen wurde bei Fortdauer der NaCl-armen Kost Bromnatrium zugelegt in einer Dosis von 9 g pro die. Die Richtigkeit der NaCl-armen Ernährung wurde durch Kochsalzbestimmungen im Harn kontrolliert.

In ähnlicher Weise wurden mehrere Versuche durchgeführt bei chlorreicher und chlorarmer Ernährung bei Personen, denen statt eines Schwitzbades 3mal 0,3 g Theocin pro die zugeführt wurde.

Bei den Versuchspersonen wurde die Blutzusammensetzung hinsichtlich Erythrocytenzahl, Serumeiweiß und Serumkochsalz fortlaufend kontrolliert, vor und nach dem Schwitzbade und sonst jeden Morgen während der Versuchsdauer. Die Blutentnahme erfolgte aus

der Fingerbeere, nachdem die betreffende Hand in 45° heißem Wasser 5 Minuten lang gebadet und darnach tüchtig frottiert war (Nägeli 4, Nonnenbruch und Bogendörfer 5). Zur Zählung der roten Blutkörperchen wurde die Bürkersche Zählkammer verwendet. In einer Anzahl von Fällen wurden Doppelzählungen ausgeführt; diese ergaben nach entsprechender Übung so gute Übereinstimmung der Werte, der Unterschied betrug meist nur 1%, so daß neben den durch Doppelbestimmung gewonnenen Zahlenwerten auch die durch einfache Zählungen ermittelten Verwertung finden können. Die NaCl Bestimmung wurde mit der Mikromethode von Bang mit etwa 100 mmg Serum gemacht und stets durch Doppelbestimmung kontrolliert. Die Serumeiweißbestimmung erfolgte refraktometrisch mit dem Pulfrichschen Eintauchrefraktometer mit Hilfsprisma.

Ergebnisse.

Bei den Versuchen zur Kontrolle des Körpergewichtes bei normaler Ernährung und beliebiger Flüssigkeitszufuhr zeigte sich, daß durch das Schwitzbad eine Gewichtsverminderung von 500—800 g eintrat. Nach 12 Stunden (am Abend des ersten Versuchstages) war das Ausgangsgewicht wieder erreicht, oft überschritten, um dann nach 24 Stunden stets mit dem Ausgangsgewicht übereinzustimmen (siehe Tabelle 1).

Tabelle 1.

Körpergewichtsstand nach Schwitzbad bei normaler Kost.

Zeitpunkt der Wägung	Fall 1 Körpergewicht in kg	Fall 2 Körpergewicht in kg	Fall 3 Körpergewicht in kg
Vor Schwitzbad	50,4	44,2	56,7
Nach »	49,8	43,6	55,9
» 12 Stunden	51,2	45,0	56,8
» 24 »	50,4	44,4	56,7

Anders verhielt es sich in den Fällen mit kochsalzfreier Ernährung. Das Körpergewicht nahm durch das Schwitzbad ebenfalls sofort ab, um etwa 500 g, sank aber im Verlauf von 24 Stunden weiter bis um 1000—1500 g insgesamt. In den nächsten 24 Stunden blieb das Körpergewicht konstant. Kochsalzzulage am dritten Tag brachte innerhalb von 12 Stunden stets erheblichen Gewichtsanstieg, innerhalb von 24 Stunden war das Ausgangsgewicht immer erreicht, mitunter sogar überschritten.

In diesen Fällen von kochsalzarmer Ernährung wurde ein eingelegter Wasserversuch sowohl nach dem Schwitzbad als auch sonst während der Zeit der chlorarmen Ernährung von sämtlichen Versuchspersonen stets überschießend erledigt.

Die während dieser Versuche vorgenommenen Blutuntersuchungen zeigten weitgehende Übereinstimmung.

Das Verhalten der Zahl der roten Blutkörperchen war immer ein gleiches. Unmittelbar nach dem Schwitzbad stieg die Zahl ziemlich erheblich an, blieb dann auch während der kochsalzarmen Zeit über dem Ausgangswert, der wieder nach Verabreichung von NaCl erreicht wurde, ein nennenswertes Sinken unter ihn konnte nicht gefunden werden.

Die Bestimmungen des Kochsalzes im Blutserum zeigte ebenfalls ein ziemlich gleichartiges Verhalten. Bei sechs Versuchen mit NaCl-armer Kost trat überall während der Versuchsdauer eine Abnahme des Serumkochsalzes ein, doch zu verschiedenem Zeitpunkt. In vier Fällen sank der Kochsalzgehalt sofort nach dem Schwitzbad, in zwei anderen Fällen trat unmittelbar nach dem Schwitzen eine Erhöhung des Serumkochsalzes auf, um aber nach 24 Stunden einer erheblichen Senkung unter den Ausgangswert Platz zu machen.

Weniger eindeutig als die Werte für Erythrocyten und Serumkochsalz waren die bei diesen Versuchen gewonnenen Serumeiweißwerte. Bei der größeren Zahl der Versuche stiegen parallel mit der Blutkörperchenzahl auch die Serumeiweißwerte an; in einzelnen Fällen aber sank das Serumeiweiß bei gleichzeitigem Steigen der Erythrocytenzahl. Dieses gegensätzliche Verhalten der beiden Werte dürfte so zu deuten sein, daß es beim Schwitzen nicht nur zu einer einfachen Wasserabgabe aus der Blutbahn kam, sondern daß gleichzeitig auch Eiweiß in die Gewebe austrat. Die von Volhard (4) geäußerte Meinung, daß durch eine Schwitzprozedur ein Einströmen von Flüssigkeit in das Blut erfolge, steht nicht im Einklang zu den hier gemachten Beobachtungen, wo das Ansteigen der Erythrocytenzahl sogar auf ein Ausströmen von Flüssigkeit hindeutet.

Gerade im Hinblick auf das in diesen Versuchen beobachtete gegensätzliche Verhalten von Serumeiweiß und Blutkörperchenzahl soll darauf hingewiesen sein, daß demnach Refraktionsbestimmungen allein auch bei so kurzdauernden Versuchen keinen sicheren Anhaltspunkt für die Wasserverschiebung zwischen Blut und Gewebe zu geben scheinen. In jenen Fällen, wo gleichzeitig Erythrocytenzahl und Serumeiweißgehalt anstiegen, wiesen beide Werte auf eine Erhöhung der Blutkonzentration hin, die durch Abgabe von Wasser an das Gewebe erfolgte.

Vergleicht man das Ergebnis dieser Versuche mit denen von Groß und Kestner, so stimmen die Resultate vollkommen überein hinsichtlich des Punktes, daß bei Gewichtsabnahme durch Wasserverlust beim Schwitzen dies Wasser nur bei entsprechender Salzzufuhr wieder ersetzt werden kann. Die Beobachtung, das Gesamtblut werde reicher an Plasma, ärmer an Blutkörperchen, das Plasma reicher an Eiweiß, konnte in unseren Versuchen nicht gemacht werden, sondern es wurde ein gegenteiliges Verhalten festgestellt; ebenso wurde von Groß und Kestner gefunden, daß das Kochsalz im Blut annähernd gleich bleibe, in unseren Fällen trat aber eine Verminderung des NaCl ein.

Diese Unterschiede können ihre Erklärung darin finden, daß bei den Groß-Kestnerschen Versuchen stets starke Muskelarbeit zum Zwecke der Schweißerzeugung geleistet wurde, während bei unseren Versuchspersonen jede Muskelarbeit vermieden wurde. Böhme (5) fand, daß jede Muskeltätigkeit einen steigernden Einfluß auf den Serumeiweißwert ausübt; auch wurde von verschiedener Seite nach Muskelarbeit eine Erhöhung der Erythrozytenzahl beobachtet. Der Umstand ferner, daß die Groß-Kestnerschen Versuche sich in großer Höhenlage abspielten, die unseren aber im tiefgelegenen Würzburg, darf nicht außer Acht gelassen werden (siehe Tabelle 2).

Wenn es nun nach den früheren Erfahrungen und den hier berichteten Versuchen als bewiesen erscheint, daß die Anwesenheit von NaCl im Körper notwendig für die Bindung von Wasser ist, so sollte doch die Probe gemacht werden, wie sich andere Halogenverbindungen des Natriums unter gleichen Voraussetzungen im Körper verhalten.

Nach Frey (6) ist es bekannt, daß im Gegensatz zu anderen körperfremden Stoffen die Ausscheidung des Broms durch die Niere eine sehr langsame und unvollkommene ist und daß bei längerer Bromzufuhr eine Anhäufung des Broms im Körper stattfindet. Dabei verdrängt das Bromion das Chlorion aus dem Körper und setzt sich so an Stelle eines normalen Körperbestandteiles und bleibt zum Beispiel als Bromnatrium frei im Blut gelöst. Als Ursache für diese Bromretention nimmt Frey die Unfähigkeit der Niere, Brom und Chlor voneinander zu unterscheiden an, in dem Sinne, daß die Niere bei Bromgaben lediglich den Überschuß an Halogenen ausscheidet, gleichzeitig gleiche Mengen Brom und Chlor. Auch J. Lewa (7) findet, daß Brom sich in weitgehendem Maße an die Stelle des Chlors setzen kann und daß es auch bis zu einem gewissen Grad die Regelung der molekularen Konzentration der Säfte zu übernehmen vermag.

Volhard äußert sich bei der Frage des Kochsalzersatzes bei Nierendiät durch Bromnatriumgaben, daß dieses merkwürdigerweise

Tabelle 2.

Blutbefund und Körpergewicht nach Schwitzbad bei kochsalzfreier Ernährung.

Fall Nr.	Versuchstag		Erythrocytenzahl	Serumkochsalz	Serumeiweiß	NaCl im Tagesharn in g	Körpergewicht in kg	Bemerkungen
1	1.	vor Schwitzbad	4 270 000	0,553	7,2216	—	42,9	—
			4 300 000	0,554	—	—	—	—
		nach »	4 950 000	0,517	7,4160	—	42,5	1000 W. V. + 1200
			4 890 000	0,520	—	—	—	—
		» 12 Stunden	—	—	—	—	42,6	—
	2.	morgens	4 350 000	0.497	7,2186	—	41,9	—
			4 420 000	0,498	—	—	—	—
	3.	»	—	—	—	—	41,5	—
	4.	»	4 120 000	0,548	7,1352	—	43,2	Kochsalzzulage
			4 080 000	0,550	—	—	—	—
2	1.		3 960 000	0,576	6,3144	8,265	45,8	—
			—	0,575	—	—	—	—
	4.	vor Schwitzbad	3 920 000	0,521	7,1250	—	45,3	—
			—	0,524	—	—	—	—
		nach »	4 290 000	0,525	6,958	1,6819	44,6	—
			—	0,525	—	—	—	—
	5.	morgens	4 200 000	0,520	7,2256	1,6550	44,4	1000 W. V. + 1350
			—	0,521	—	—	—	—
	6.	»	4 120 000	0,532	7,8850	1,620	44,6	—
			—	0,529	—	—	—	—
	7.	»	3 820 000	0,556	7,1885	6,925	45,5	Kochsalzzulage
			—	0,556	—	—	—	—
3	1.	vor Schwitzbad	4 290 000	0,553	7,6752	16,21	42,8	—
			4 250 000	0,554	—	—	—	—
		nach »	4 850 000	0,520	7,4850	[illegible]	42,0	—
			4 800 000	0,525	—	—	—	—
	2.		4 550 000	0,520	7,5655	4,74	42,1	—
			—	0,515	—	—	—	—
	3.	morgens	4 320 000	0,512	7,7125	2,18	42,2	—
			—	0,510	—	—	—	—
	4.		—	—	—	—	42,9	Kochsalzzulage
4	1.	vor Schwitzbad	3 360 000	0,585	7,9776	—	50,5	—
			—	0,585	—	—	—	—
		nach »	4 150 000	0,604	8,1422	—	50,0	—
			—	0,604	—	—	—	—
	2.	morgens	4 370 000	0,593	—	—	49,2	1000 W. V. + 1200
			—	0,595	—	—	—	—
	3.	»	4 940 000	0,536	—	—	48,6	—
			—	0,536	—	—	—	—
	4.	»	3 910 000	0,575	7,8852	—	49,2	Kochsalzzulage
			—	0,575	—	—	—	—
	5.	»	—	—	—	—	50,6	—

nicht die gleiche wasserbindende Kraft besitzt wie das Chlornatrium.

Um zu sehen, welchen Einfluß Gaben von Bromnatrium auf den durch Schwitzen und NaCl-arme Kost in seinem Wassergehalt reduzierten und chlorarm gemachten Körper ausüben, wurden Versuchspersonen wie bei der vorigen Versuchsreihe einer Schwitzprozedur unterworfen, salzfrei ernährt und ihnen dann 48 Stunden nach dem Schwitzbad und bei chlorfreier Kost 9 g Bromnatrium auf drei Mahlzeiten verteilt, verabreicht. Dabei wurden auf die gleiche Weise wie bei der ersten Versuchsreihe Gewicht, Blutkörperchenzahl, NaCl und Eiweiß im Blutserum und NaCl im Harn fortlaufend untersucht.

Bis zu dem Zeitpunkt, wo den Versuchspersonen Brom gereicht wurde, zeigten sich bei allen fünf angestellten Versuchen die gleichen Verhältnisse, wie sie bei den ersten Versuchen beschrieben wurden. Nachdem aber Bromnatrium dem Organismus zugeführt war, stieg rasch das gesunkene Körpergewicht, um innerhalb von 24 Stunden in vier der fünf Versuche die ursprüngliche Höhe erreicht zu haben. Im fünften Fall wurde nochmals Bromnatrium gegeben, da hier nach 24 Stunden das Ausgangsgewicht noch nicht vollkommen erreicht war; nach 48 Stunden war auch hier dann der alte Gewichtsstand erreicht.

Eine größere Wasserausscheidung bei den Gaben von Bromnatrium konnte nicht beobachtet werden, wie dies von Volhard bemerkt wurde; die Harnmengen blieben immer bei gleicher Zufuhr auf annähernd gleicher Höhe, in einem der Fälle trat eine nicht unbeträchtliche Verminderung der Tagesmenge auf.

Das Verhalten des Blutbefundes zeigte insofern eine Beinflussung durch die Bromgaben, als daraufhin eine Verdünnung des Blutes eintrat, die sich sowohl an der Erythrozytenzahl als auch an den Serumeiweißwerten kundgab.

Ein sicherer Einfluß des Bromnatriums auf das Serumkochsalz ließ sich nicht feststellen; in zwei Fällen sank der Kochsalzspiegel im Blut weiter, wie während der Tage der kochsalzfreien Ernährung; in zwei anderen Fällen war ein ganz geringer Anstieg zu beobachten.

Die Körpergewichtszunahme aber und die Blutverdünnung nach Gaben von Bromnatrium beim chlorarmen Organismus ließen doch auf eine wasserbindende Kraft des Broms schließen (siehe Tabelle 3).

War hier nun gezeigt worden, daß sich der Gewichtsverlust nach einem Schwitzbad auch bei reichlicher Wasserzufuhr nur bei gleichzeitigen NaCl bzw. NaBr-Gaben wieder ausgleicht, so lag es nahe zu sehen, wie sich die betreffenden Verhältnisse auf Theocin

Tabelle 3.

Blutbefund und Körpergewicht nach Schwitzbad bei kochsalzfreier Kost und nach Bromgaben.

Fall Nr.	Versuchstag		Erythrocytenzahl	Serumkochsalz	Serumeiweiß	Tagesharnmenge	NaCl im Tagesharn in g	Körpergewicht in kg	Bemerkungen
1	1.	vor Schwitzbad	4 660 000	0,680	8,3656	2200	10,82	56,5	—
			—	0,680	—	—	—	—	—
		nach »	—	—	—	—	—	56,2	—
	2.		4 880 000	0,655	8,5626	2200	4,4	56,0	—
			—	0,650	—	—	—	—	—
	3.		5 000 000	0,570	8,9210	2000	2,25	56,0	—
			—	0,571	—	—	—	—	—
	4.		4 830 000	0,555	8,7070	2000	1,5	56,8	Brom-
			—	0,548	—	—	—	—	zulage
	5.		—	—	—	—	—	56,8	—
2	1.	vor Schwitzbad	4 340 000	0,807	8,5368	1760	9,18	60,0	—
			4 390 000	0,810	—	—	—	—	—
		nach »	—	—	—	—	—	59,2	—
	2.		4 690 000	0,717	8,4940	1700	6,2	59,3	—
			4 720 000	0,703	—	—	—	—	—
	3.		4 650 000	0,613	8,8565	1800	2,1	59,0	—
			4 620 000	0,622	—	—	—	—	—
	4.		4 330 000	0,585	8,1720	1700	2,5	59,9	Brom-
			4 380 000	0,585	—	—	—	—	zulage
3	1.	vor Schwitzbad	4 650 000	0,706	7,2432	1600	12,4	50,1	—
			—	0,702	—	—	—	—	—
		nach »	—	—	—	—	—	49,6	—
	2.		4 690 000	0,537	7,4160	1400	4,5	49,4	—
			—	0,540	—	—	—	—	—
		» »	—	—	—	—	—	48,6	—
	3.		5 530 000	0,539	8,2800	1600	1,8	48,2	—
			—	0,545	—	—	—	—	—
	4.		4 370 000	0,569	7,7400	1100	1,5	49,2	Brom-
									zulage
	5.		—	—	—	—	—	50,2	—
4	1.	vor Schwitzbad	3 950 000	0,607	6,984	—	—	45,8	—
			—	0,600	—	—	—	—	—
		nach »	—	—	—	—	—	45,0	—
	2.	vor »	4 760 000	0,536	6,8328	—	—	44,6	—
			—	0,538	—	—	—	—	—
		nach »	—	—	—	—	—	43,8	—
	3.		4 980 000	0,523	7,1568	—	—	44,0	—
			—	0,525	—	—	—	—	—
	4.		3 650 000	0,584	6,9291	—	—	45,1	Brom-
			—	0,584	—	—	—	—	zulage
	5.		—	—	—	—	—	45,5	—

hin gestalteten. Durch E. Meyer wissen wir, daß das Theocin auch zu einem Verlust des Körpers an Wasser und Kochsalz führt und daß dieser Gewichtsverlust beim Normalen rasch ausgeglichen wird. Die Theocinwirkung gleicht also hierin genau der eines Schwitzbades.

Es galt nun festzustellen, ob der Gewichtsverlust nach Theocingaben auch nur dann ausgeglichen werden kann, wenn neben Flüssigkeit auch Kochsalz zugeführt wird.

Drei Versuchspersonen würden an 2 aufeinanderfolgenden Tagen dreimal 0,3 g Theocin pro die verabreicht, bei gewöhnlicher salzhaltiger Kost und beliebig reichlicher Flüssigkeitszufuhr. Es trat nun bei jedem der drei Fälle während des 1. Theocintages eine Gewichtsverminderung von 200—300 g ein, am 2. Theocintag eine weitere etwas kleinere, so daß insgesamt bis zum dritten Morgen 500—600 g Körpergewicht verlustig gingen. Am folgenden theocinfreien Tag stieg das Gewicht der Versuchspersonen wieder an und am vierten Morgen war das Ausgangsgewicht erreicht.

Die gleichen Versuchspersonen wurden nun durch kochsalzfreie Kost während dreier Tage chlorarm gemacht. Am vierten Versuchstag erhielten sie dreimal 0,3 g Theocin, weiterhin kochsalzfreie Nahrung bei unbeschränkter Flüssigkeitszufuhr. Es zeigte sich nun, daß noch am Tage der Theocingabe eine starke Verminderung des Körpergewichtes eintrat, innerhalb von 24 Stunden um 1000—1200 g. An den beiden folgenden Tagen mit salzfreier Kost fiel das Gewicht um weitere 200—300 g.

Am vierten Tag nach den Theocingaben wurde wieder kochsalzhaltige Kost gegeben; sofort stieg das Gewicht an und erreichte innerhalb 24 Stunden den Ausgangswert.

Es ergab sich also ein großer Unterschied in der Theocinwirkung beim normalernährten, chlorreichen und beim chlorarmen Organismus. Im ersteren Fall trat nur eine mäßige Gewichtsverminderung ein, beim chlorarmen Organismus dagegen eine recht beträchtliche; beim NaCl-reich Ernährten wurde der Gewichtsverlust rasch ausgeglichen, beim NaCl-arm Ernährten nicht. Daß dieser Gewichtsverlust nicht nur eine Folge der kochsalzarmen Ernährung war, ließ sich auf Grund von Kontrollversuchen feststellen. Die gleichen Versuchspersonen haben nämlich bei kochsalzarmer Kost während 4 Tagen nur bis höchstens 200 g an Körpergewicht verloren, nicht aber wie nach Theocingaben 1000—1200 g.

Eine gewisse Wirksamkeit des Theocins war auch bei den Versuchen unter normalen Ernährungsverhältnissen festzustellen. Der

Umstand aber, daß beim chlorarmen Organismus eine viel stärkere Theocinwirkung zu erzielen war, und daß auch hier der Gewichtsverlust ohne Zufuhr von Chlor nicht ausgeglichen werden kann, steht mit den bei den Schwitzversuchen gemachten Erfahrungen in gutem Einklang. Als praktische Folgerung ergibt sich aus den Theocinversuchen bei NaCl-freier Kost, daß, um eine entsprechende diuretische Wirkung des Theocins zu erzielen, es angezeigt ist, bei seiner Anwendung kochsalzfreie Kost zu geben.

Die bei den Theocinversuchen gemachten Beobachtungen über die Veränderungen im Blut werden von Nonnenbruch im Zusammenhang mit anderen Versuchen mitgeteilt werden.

Zusammenfassung.

1. Nach Schweißverlusten ohne gleichzeitige Muskelarbeit wird das dabei gesunkene Körpergewicht bei reichlicher Flüssigkeitszufuhr

a) bei gewöhnlicher Kost in längstens 24 Stunden,

b) bei chlorarm ernährten Personen dagegen nicht bei Fortdauer der chlorarmen Kost, sondern erst bei Kochsalzzufuhr ersetzt.

Dies Ergebnis deckt sich mit anderseitigen früheren Beobachtungen.

c) der durch Schwitzen eingetretene Körpergewichtsverlust kann bei chlorarmer Ernährungsweise prompt ersetzt werden durch entsprechende Gaben von Bromnatrium.

2. Nach Gaben von Theocin

a) beim Normalernährten tritt ein mäßiger Gewichtsverlust ein, wie durch E. Meyer bereits bekannt ist, der sich rasch wieder ausgleicht,

b) beim Kochsalzarmernährten erfolgt ein erheblich größerer Gewichtssturz, der nicht bei gleichbleibender kochsalzarmer Ernährungsweise, sondern erst nach Kochsalzgaben wieder gehoben werden kann.

Als therapeutische Folgerung ergibt sich daraus, daß es angezeigt erscheint, bei der Anwendung des Theocins als Diuretikum kochsalzfreie Ernährungsweise durchzuführen.

3. Die Untersuchungen des Blutes während der Versuche zeigten

a) ein Ansteigen der Erythrocytenzahl nach dem Schwitzbad, die während der kochsalzfreien Kosttage sich über dem Ausgangswert hielt,

b) ein wechselndes Verhalten des Serumeiweißes,

c) ein Sinken des Serumkochsalzes während der Dauer der chlorarmen Ernährung.

Die Blutbefunde stehen in einem gewissen Gegensatz zu anderweitigen Angaben, sind aber zum Teil durch den Unterschied der Versuchsanordnung (Muskelruhe) zu erklären.

Die Anregung zu diesen Untersuchungen erhielt ich von Herrn Privatdozenten Dr. W. Nonnenbruch, dem ich hierfür, sowie für die liebenswürdige Unterstützung während ihrer Ausführung meinen wärmsten Dank ausspreche.

Literatur.

1. Kohnheim I und II und Kreglinger, Phys. Chemie 1909, Bd. 63. — 2. Dieselben, Ebenda 1909, Bd. 78. — 3. Groß und Kestner, Zeitschrift f. Biologie Bd. 70. — 4. Nägeli, Blutkrankheiten. — 5. Nonnenbruch und Bogendörfer, D. Archiv f. klin. Med. Bd. 133. — 6. Volhard, Die doppelseitigen hämatog. Nierenerkrankungen 1918. — 7. Böhme, D. Archiv f. klin. Med. Bd. 103. — 8. Frey, Zeitschr. f. exper. Path. u. Ther. Bd. 8. — 9. Lewa, Ebenda Bd. 10.

XIII.

Aus der Medizinischen Universitätspoliklinik Basel.

Über die Zusammensetzung des Fettgewebes unter verschiedenen physiologischen und pathologischen Bedingungen.

Von

Oskar Schirmer.

Der Ausgangspunkt der vorliegenden Untersuchungen lag in folgender Beobachtung: Betrachtet man die Konsistenz des menschlichen Fettes bei Operationen oder Autopsien, so fällt es auf, daß dieselbe eine ganz verschiedene sein kann. Beim Aufschneiden der Bauchwand sieht man manchmal z. B. Fett geradezu aus der Schnittfläche fließen, während in anderen Fällen die Fettsubstanz eine ganz solide Masse zu sein scheint. Diesem verschiedenen Verhalten müssen verschiedene physikalische vielleicht auch chemische Eigenschaften zugrunde liegen.

Angaben über die Zusammensetzung des menschlichen Fettes sind recht spärlich, und zum Teil einander widersprechend. Während Abderhalden[1]) einen Schmelzpunkt von 17,5° C angibt, finden wir bei Vierordt[2]) Werte zwischen 27 und 41° C, bei Lambling[3]) zwischen 17 und 22° C. In der Tabelle 1 sind die uns bekannten Untersuchungen über Schmelzpunkt und Jodzahl der menschlichen Fette zusammengestellt.

Die Untersuchungen von Langer, Thiemich, Siegert ergeben, daß das Säuglingsfett einen höheren Schmelzpunkt und eine niedrigere Jodzahl (weniger Ölsäure) aufweist als das Fett erwachsener Menschen. Diese Angabe, die in der Literatur öfters wiederkehrt,

---

1) Abderhalden, Lehrbuch der physiol. Chemie, 3. Aufl., 1914, S. 225.
2) Vierordt, Anatom.-physiol. Tabellen.
3) Lambling, Précis de Biochimie 1919, S. 67.

Tabelle 1.
Analysen menschlichen Fettes.

Autor	Ursprung des Fettes	S.m.	Jodzahl	Chol-esterin
Langer[1]) . . .	Erwachsener	36° C	86,2% Öls.	—
	Kind	45° C	65% »	—
Lebedeff[2]) . .	Leberfett	2/3 flüssig	68% »	—
	Lipom	1/2 flüssig	67% »	—
	Darmfett	flüssig	74,4% »	—
Chevreul[3]). . .	Panniculus	20–22° C	—	—
	Nierenfett	25° C	—	—
Schulz und Schwalbach[4])	Lipom	35° C	64.5% Öls.	qualit. +
Ruppel[5]). . . .	Lipom	28° C	65% »	qualit. +
Mitchell[6]) . . .	—	51,5° C	61.5 Jodzahl	—
Zeyneck[7]) . . .	Dermoidzyste	34–39° C	71,2—74,9	—
Thiemich[8]) . .	Haut (Säugling)	—	41,8—58,9% Fettsäure	—
	Leberfett	—	46,7—70,2% Fettsäure	—
Erben[9])	Chylusfett	44° C	54,42 Jodzahl	—
Siegert[10]) . . .	Frühgeburt	—	45,0	—
	Neugeborenes	—	50,7	—
	Kind	—	58,62	—
Jäckle[11]). . . .	Subkut. Fett	flüssig bis fest	62,5—73,3	—
Jäckle[12]). . . .	Subkut. Fett	flüssig	62,5—73,3	0,3203%
Partheil und Férié[13]). . . .	Subkut. u. mesent. Fett	—	57,21—66,31	—
Derlin[14])	Subkut. u. Nierenfett	—	65,2—66,6	—
Rumpf[15]). . . .	Muskelfett	24° C	56,6	—
	Degenerierter Muskel	39° C	66,14	—
	Kranker Muskel	20,07° C	58,58	—
Beatson[16]) . . .	Nicht karzin. Individuen	—	62,1	—
	Karzin. Individuen	—	72,62	—
Wacker[17]) . . .	Nicht-Karzinomatöse	—	55,0—70,0	0,374%
	Karzinomatöse	—	55,0—70,0	0,582 »

1) Monatshefte f. Chemie 1881, Bd. 2, S. 382. — 2) Zeitschr. f. physiol. Chemie 1882, Bd. 6, S. 139. — 3) Zit. bei 2). — 4) Pflügers Arch. 1894, Bd. 55, S. 231. — 5) Zeitschr. f. Biol. 1894, Bd. 31, S. 101. — 6) The Analist 1896, Bd. 21, S. 171. — 7) Zeitschr. f. physiol. Chemie 1897, Bd. 23, S. 40. — 8) Ebenda 1898, Bd. 26, S. 189. — 9) Ebenda 1900, Bd. 30, S. 436. — 10) Hofmeisters Beitr. 1901, Bd. 1, S. 183. — 11) Arb. a. d. path.-anat. Abt. des Kgl. hyg. Inst. Posen 1901, S. 269. — 12) Zeitschr. f. physiol. Chemie 1902, Bd. 36, S. 52. — 13) Arch. d. Pharm. 1903, Bd. 241, S. 45. — 14) Pharm. Zeitung 1904, Bd. 49, S. 805. — 15) Virchows Arch. 1903, Bd. 174, S. 163. — 16) The Lancet 1901, Bd. 1, S. 1560. — 17) Zeitschr. f. physiol. Chemie 1912, Bd. 78, S. 349.

ist die einzige, die aus Analysen von menschlichem Fette mit Sicherheit angenommen werden kann. Dagegen wird die Behauptung Beatsons, der bei Ca-Kranken höhere Jodzahlen gefunden haben will, von Wacker widersprochen. Letzterer gibt aber an, daß das Fett Ca-Kranker cholesterinreicher sei, als dasjenige anderer Individuen; bei Nicht-Ca-Kranken findet er im Fett an »Rohcholesterin 0,2—0.96 %, bei Ca-Kranken 0,4—1,0 %«. Abgesehen davon, daß diese Zahlen sehr wenig überzeugend wirken, so spielen zweifellos im Cholesterinstoffwechsel andere Krankheiten (Diabetes, Niere, Leber) eine wichtigere Rolle als der Krebs.

Untersuchungen über den Einfluß des Ernährungszustandes auf die Zusammensetzung des menschlichen Fettes haben wir in der Literatur nicht gefunden. Nur über den Wassergehalt des Fettgewebes wird von Bozenraad[1]) angegeben, daß das Fett fettreicher Individuen wasserärmer ist als dasjenige magerer.

Bedeutend zahlreicher sind die Analysen von tierischen Fetten unter den verschiedenen experimentellen Bedingungen. Den Nahrungsmittelchemikern ist längst bekannt, daß fette Fleischstücke wasserärmer sind als magere. Es sei ferner an die bekannten relativ zahlreichen Versuche erinnert, die die Aufklärung der Beziehungen zwischen Nahrungsfett und Körperfett zur Aufgabe hatten (Munk[2]), Rosenfeld[3]), Abderhalden[4]), Pflüger[5]) u. a.). Dieselben beweisen eindeutig, daß bei einer intensiven Mast das Körperfett in seiner Zusammensetzung vom Nahrungsfett abhängt. Über den Einfluß pathologischer Zustände beim Tiere auf die Zusammensetzung des Fettes hat Rudolf[6]) Untersuchungen angestellt. Seine Analysen des Blutfettes bei gesunden und kranken Pferden ergaben ihm bei letzteren eine niedrigere Jodzahl als bei gesunden Tieren. Rudolf vertritt demnach die Ansicht, daß beim krankhaften Fettschwund die Oleine zuerst angegriffen werden, so daß ein ölsäureärmeres Fett zurückbleibt.

Die vorliegenden Untersuchungen hatten zuerst zur Aufgabe, zu prüfen, ob der Ernährungszustand (Fettleibigkeit, Magerkeit), ob ferner Krankheiten die Zusammensetzung des Fettes beim Menschen zu beeinflussen vermögen. Uns stand ausschließlich pathologisch-

---

1) Bozenraad, Deutsch. Arch. f. klin. Med. 1911, Bd. 103, S. 120.

2) Munk, Virchows Arch. 1879, Bd. 80, S. 10; 1880, Bd. 95, S. 407; 1889, Bd. 123, S. 230.

3) Rosenfeld, Verh. Kongr. f. inn. Med. 1895, Bd. 13, S. 414.

4) Abderhalden, Zeitschr. f. physiol. Chemie 1910, Bd. 65, S. 330.

5) Pflüger, Pflügers Arch. 1900, Bd. 82, S. 303.

6) Rudolf, Zeitschr. f. physiol. Chemie 1918, Bd. 101, S. 99.

anatomisches Material[1]) zur Verfügung; die Art der Kost bei den einzelnen Individuen konnte leider nicht festgestellt werden. Durch Tierversuche haben wir, so weit die äußeren Verhältnisse es erlaubten, unsere Untersuchungen vervollständigt. Besonders interessant erschien uns, das subkutane Gewebe auf seinen Fett- und Wassergehalt zu untersuchen. Klinische Erfahrungen lassen vermuten, daß in diesem Gewebe unter pathologischen Verhältnissen große Schwankungen vorkommen müssen.

Der Wassergehalt wurde bestimmt aus der Gewichtsdifferenz, die sich zwischen frischem Gewebe und dem bei 102—108° C bis zur Gewichtskonstanz getrockneten ergab. Zur Feststellung des Schmelzpunktes wandten wir das Verfahren von Ubbelohde[2]) an: Es wurde mit Hilfe des von ihm beschriebenen Apparates der Tropfpunkt bestimmt. Der Umstand, daß die Resultate dabei nach unseren Erfahrungen 1—2° C niedriger als der eigentliche Schmelzpunkt sind, ist für unsere Untersuchungen ohne Bedeutung. Die Methode hat den Vorteil, gut übereinstimmende Zahlen zu geben ohne zeitraubend zu sein. Die Jodzahl wurde nach v. Hübl[3]) bestimmt. Es wurden immer Doppelanalysen gemacht: Dieselben ergaben nur Differenzen in der ersten Dezimale. Die Cholesterinbestimmung geschah, indem eine bestimmte Menge Fett mit alkoholischer Kalilauge verseift, das »Unverseifbare« dreimal mit größeren Mengen Äther im Schütteltrichter extrahiert wurde, sodann zur vollständigen Verseifung etwa noch vorhandenen Neutralfettes mit Lauge gekocht, abermals mit Äther extrahiert wurde. Der Rückstand nach Destillation des Äthers wurde als Cholesterin gewogen (Koenig[4])).

Das menschliche Fettgewebe, ausschließlich Bauchwandfett, wurde möglichst rasch nach der Autopsie verarbeitet. In einer Probe wurde das Wasser bestimmt. Eine andere wurde zur Gewinnung des Fettes durch Ausschmelzen und Filtrieren vom Bindegewebe befreit. Bei ganz mageren Individuen mußte zur Gewinnung des Fettes das Gewebe mit Äther extrahiert werden. Von den tierischen Geweben wurde zuerst Fettgewebe und Muskulatur von Kühen und Ochsen mit verschiedenem Ernährungszustand untersucht. Für die Tierversuche hatten wir Kaninchen und Enten zur Verfügung. Die Tiere erhielten zu der bisherigen Kost, Krüsch, Kartoffelschalen, Heu, Grünfutter bzw. Mais, bestimmte Mengen von Olivenöl oder Rindstalg dem übrigen Futter beigemischt, so daß das Futter von den Tieren freiwillig genommen wurde. Zur Untersuchung pathologischer Zustände im Tierexperiment wählten wir die Urannephritis, den Phloridzindiabetes und die Kastration.

---

1) Herrn Prof. Dr. Hedinger, Direktor des path.-anat. Instituts sprechen wir unseren besten Dank aus.

2) Bei Glikin-Zuntz, Methodik der Stoffwechselanalyse. Leipzig 1916.

3) Ebenda.

4) Koenig, Chemie der menschlichen Nahrungs- und Genußmittel Bd. 3, I. Teil. Berlin 1910.

Sämtlichen Versuchstieren wurde gleich nach der Schlachtung Fettgewebe entnommen, bei den Kaninchen subkutanes, Mesenterial- und Nierenkapselfett, bei den Enten subkutanes und mesenteriales Fettgewebe.

Die Ergebnisse der Analysen bei Menschen sind in Tabelle 2 zusammengestellt.

Was der Wassergehalt anbelangt, so fallen die großen Schwankungen von 5—71% Wasser auf. Von einer relativ konstanten Zahl, wie es in der Literatur angegeben wird (29,9% Wasser im Menschenfett bei Vierordt, 20% bei französischen Autoren) kann es wohl nicht die Rede sein. Es geht aus der Tabelle ohne weiteres hervor, daß fettreiche Individuen im Fettgewebe einen geringeren Wassergehalt aufweisen als abgemagerte. Nachfolgende Zahlen bei Geweben eines korpulenten und eines sehr mageren Individuums beweisen, daß das Fettgewebe sich hier ähnlich verhält wie Haut, Fascie und Muskulatur.

	Sehr fett Wasser		Sehr mager Wasser
Haut	63,36%		67,71%
Fascie	68,04 »		71,66 »
Muskel	54,86 »	(fettdurchwachsen)	80.88 »
Fettgewebe	7,88 »		69,59 »

Ältere Untersuchungen von Lukjanow[1]) und v. Hößlin[2]) ergaben ähnliche Resultate. Eigene Analysen von Fettgewebe bei Schlachttieren führen ebenfalls zu den gleichen Schlüssen. Bei fetten Kühen bzw. Ochsen betrug der Wassergehalt des Fettgewebes 4,22, 1,78, 5,24%, bei mageren Kühen 23,8, 26,2, 32,86, 42,10%.

Diese Resultate sprechen dafür, daß im lebenden Organismus wichtige, bisher zu wenig berücksichtigte Beziehungen zwischen dem Fett- und dem Wasserstoffwechsel, mittelbar oder unmittelbar bestehen müssen. Zur Illustrierung sei folgende eigene Krankenbeobachtung (Gigon) mitgeteilt.

66jährige Frau, mittellang. Vor 8 Jahren vorübergehend Spuren Eiweiß im Harn. Seit 6 Jahren angeblich herzkrank: viel Herzklopfen, Anfälle von Beklemmung, heftigen Schmerzen in der Herzgegend, im Rücken links und im linken Arm. Niemals Ödeme. Die erste Untersuchung im Juli 1919 ergab: 88 kg schwere, korpulente Frau von starkem Knochenbau, kräftiger Muskulatur. Geringe Struma. Lungen o. B. Herz stark verbreitert. Töne rein. 2 Aortenton stark akzentuiert. Leberrand eher palpabel, nicht schmerzhaft. Puls regelmäßig, etwa 80 in 1 Minute. Blutdruck

1) Lukjanow, Zeitschr. f. physiol. Chemie 1889, Bd. 13, S. 339.

2) v. Hößlin, Inaug.-Dissert. München 1883.

Max. 220 mm Hg. Min. 100 mm Hg. Im Harne: Eiweiß, reichlich hyaline und granulierte Zylinder. Keine Ödeme. Bei Kochsalz-, eiweißarmer Diät mit Hungertagen, Diuretin, vorübergehende Besserung. Anfangs September 1919 Verschlimmerung mit andauernder Oligurie trotz Cardiaca und Diuretica, Diät, vorübergehender Bettruhe. Am 5. XI. 1919 Exitus in einem Anfall von Angina pectoris. Es handelte sich zweifellos um eine Schrumpfniere verbunden mit Coronarsklerose. Sehr auffallend ist die Wasserbilanz bei der Patientin, bei der bis zum Exitus nie Ödeme oder Transsudate nachzuweisen waren. Vom 1.—15. X. 1919 wurden ausgeschieden 4600 ccm Harn; leider wurde die Flüssigkeitszufuhr während dieser Periode nicht gemessen. Wir werden aber der Wirklichkeit entsprechen, wenn wir sie auf mindestens 1 l pro die ansetzen. Die Wasserbilanz vom 16.—31. X. 1919 gestaltete sich wie folgt:

Oktober:	16.	17.	18.	19.	20.	21.	22.	23.	
Flüssigkeitszufuhr	500	1200	1000	1000	1200	800	700	1000	ccm
Harnmenge	300	450	350	300	350	250	300	250	»

Oktober	24.	25.	26.	27.	28.	29.	30.	31.	
Flüssigkeitszufuhr	1200	1100	1250	1500	1000	1000	1100	900	ccm
Harnmenge	250	300	350	300	300	450	310	350	»

Vom 1.—31. Oktober erhalten wir gegenüber einer Einnahme von 28,450 ccm Wasser eine Ausscheidung von 9550 ccm Harn. Wenn man bedenkt, daß die Wasserzufuhr in den festen Speisen nicht berücksichtigt wurde, daß die Patientin nicht schwitzte und daß mit den Fäzes kein abnormer Wasserverlust stattfand, so erhält man einen Überschuß von 18,9 kg Wasser. Eine starke Änderung des Gewichtes hatte während der Beobachtungszeit nicht stattgefunden. Da die Oligurie vor dem 1. X. 1919 aufgetreten war, können wir annehmen, daß in diesem Falle mindestens 20 kg Wasser in »anhydropischer« Form ohne wesentliche Änderungen des Körpergewichtes und bei einer kochsalzarmen Diät (3—5 g pro Tag) aufgenommen wurden. Da die Muskulatur bis zum Exitus sehr kräftig blieb, muß das Fettgewebe »fettärmer« und wasserreicher geworden sein. Erwähnenswert ist, daß die Druckempfindlichkeit der Haut an den oberen und unteren Extremitäten, sowie am Rumpfe, besonders an den fettreichsten Stellen im Laufe der Beobachtungsperiode sehr stark zunahm.

Das Bindegewebe der Fettproben muß allerdings bei der Wasserretention eine Rolle spielen. Wiederholte Bestimmungen des Wassergehaltes von Fettproben beim gleichen Individuum ergeben auch Schwankungen bis zu 10% bei unveränderter Jodzahl. Um die Beziehungen zwischen Wasser und Bindegewebe des Fettes zu untersuchen, haben wir getrocknete Proben von subkutanem Fett, deren Wassergehalt bestimmt war, im Mörser unter Äther verrieben, nachdem sie längere Zeit in Äther erwärmt worden waren. Das Ganze wurde durch ein gewogenes Filter filtriert und der Rückstand mit

Äther gewaschen. Die fettfreie Trockensubstanz, d. h. der Rückstand, haben wir als Bindegewebe in Tabelle 3 angegeben. Kontrollversuche nach dem Soxhletschen Verfahren mittels mehrtägiger Ätherextraktion ergaben, daß diese Methode genügend genaue Resultate ergab.

Tabelle 3.

Nr.	Diagnose	Ernährungszustand	Wasser %	Bindegewebe %	Fettgewebe %
29	Koronarsklerose	fett	5,88	2,63	91,5
31	Peritonitis	fett	10,06	4,50	85,4
42	Bronchopneumonie	fett	13,15	3,44	83,4
25	Meningitis tuberc.	mager	17,08	4,28	78,7
30	Ca recti	fett	22,48	7,87	69,7
18	Ca recti peritonitis	mittel	25,05	7,02	67,9
5	Tuberc. pulmonum	sehr mager	30,26	7,37	62,3
6	Sepsis	mager	37,15	7,99	54,8
8	Scharlach nephritis	fett	52,65	14,27	33,1
9	Peritonitis acuta	mager	57,30	14,01	28,7

Wie zu erwarten, ergibt es sich, daß die wasserreichsten Proben auch am meisten Bindegewebe enthalten. Das Bindegewebe vermag ja sehr viel Wasser zu retinieren. Bei abgemagerten Leichen kann man im Bindegewebe bis 84% Wasser finden.

Die Untersuchung der Fettsubstanz selbst ergibt, wie zu erwarten war, daß mit steigendem Oleingehalt (Jodzahl) die Konsistenz des Fettes abnimmt. Fette mit hohen Jodzahlen 69 und mehr zeigen bei Zimmertemperatur eine ganz flüssige Beschaffenheit. Beim Stehen bildet sich allmählich ein weißer kristallinischer Bodensatz. Langer (a. a. O.) hatte bereits diese Beobachtung gemacht, und gefunden, daß diese kristallinische Schicht des Fettes bei 36° C schmelze. Wir trennten bei den flüssigen Fetten den Bodensatz durch Absaugen mittels einer Nutsche und kristallisierten die erhaltene Substanz solange aus Äther und Benzin um, bis die Jodzahl 0 wurde. Der erhaltene Körper kristallisierte in glänzenden reinweißen Blättchen aus und hatte den Sm. 55° C. Die Elementaranalyse erweist ihn als Tripalmitin.

Gefunden	Theoretisch
C 74,61%	C 75,85%
H 11,98 »	H 12,14 »
O 13,41 »	O 12,01 »

Atomverhältnis

C	6,22 %	C	6,32 %
H	11,94 »	H	12,14 »
O	0,84 »	O	0,75 »

Die flüssigen menschlichen Fette scheiden somit kristallinisches Tripalmitin aus, ein Verhalten, das bei anderen Fetten und Ölen schon bekannt ist. Diese Beobachtung gibt eine Erklärung für die hohen Schmelzpunkte, die in der Literatur Vierordt, Mitchell u. a., (siehe Tabelle 1) gefunden werden. Mitchell hat z. B. in seiner Substanz mit 51° C Sm. wohl ungenügend gereinigtes Tripalmitin gehabt.

In Tabelle 4 sind einige Bestimmungen von Jodzahlen bei dem flüssigen bzw. festen Bestandteil einiger Fettproben. Die Trennung geschah durch Abnutschen.

Tabelle 4.

Nr.	Diagnose	Ernährungszustand	Jodzahl und (Prozent) flüssiger Teil	Jodzahl und (Prozent) fester Teil	Schmelzp. des festen Teiles
28	Ca ventriculi	sehr fett	72,0 (86%)	56,6 (14%)	39,1
30	Ca recti	fett	71,7 (80 »)	57,9 (20 »)	37,4
29	Koronarsklerose Arteriosklerose	fett	69,6 (87 »)	54,5 (13 »)	38,2
31	Peritonitis perfor.	ziemlich fett	69,4 (70 »)	56,1 (30 »)	37,8
5	Tuberc. pulmonum	sehr mager	65,7 (66 »)	56,0 (34 »)	35,5

Der feste Bestandteil bei den halbflüssigen Fetten, der kristallinische Bodensatz, zeigt eine Jodzahl von etwa 56. Die flüssige Komponente zeigt bei den fetten Leichen eine höhere Jodzahl als bei den mageren. Dazu kommt, daß bei den fetten das Verhältnis von fest und flüssig sich stark zu Gunsten des letzteren verschiebt: ein Beweis, daß bei fetten Individuen der Gesamtoleingehalt bedeutend erhöht ist.

Was den Cholesteringehalt anbelangt, so ergeben die Fette mit geringerer Jodzahl durchwegs einen höheren Cholesteringehalt. Unsere Befunde stimmen also mit denjenigen Wackers überein, nur daß uns ausschlaggebend mehr der Ernährungszustand zu sein scheint, als das Ca, insofern als magere Individuen einen höheren Gehalt an Cholesterin aufweisen. (Eine einzige Ausnahme bildet wieder Fall 10, die Patientin mit Nierenerkrankung und trotz gutem Fettpolster hohem Cholesteringehalt entsprechend der niedrigen Jodzahl.)

Als normale Jodzahl bei gesunden Individuen von mittlerem Ernährungszustand dürfte man 65,0—66,5 % annehmen, mit 18—20° C

als Tropfpunkt, und entsprechend einem Oleingehalt von 59,4%. Die übrigen Zahlen schwanken zwischen 57,5 und 71. Hier spielt zweifellos der Ernährungszustand des Individuums eine wesentliche Rolle. Das Fett sehr fettreicher Individuen ergibt durchweg eine Jodzahl von 70; dementsprechend ist ein solches Fett bei Zimmertemperatur entweder vollständig flüssig oder es trennt sich in zwei Schichten: einer flüssigen oberen und einer festen, kristallinischen dünnen Schicht. Im Gegensatz dazu sind die Fette sehr abgemagerter Individuen durch eine niedrigere Jodzahl und höhere Schmelzpunkte ausgezeichnet. Diese Fette bleiben bei Zimmertemperatur fest, ohne flüssige Schicht. Dieser Einfluß des Ernährungszustandes auf den Oleingehalt ist für den erwachsenen Menschen, soviel uns bekannt, nirgends hervorgehoben. Nur Siegert (Tabelle 1) gibt einen höheren Oleingehalt bei gesunden Säuglingen an, gegenüber abgemagerten, magenkranken.

Der Ernährungszustand ist nicht der einzige Faktor der für die Jodzahl und den Schmelzpunkt des Körperfettes bestimmend ist. Gewisse Erkrankungen dürften wohl auch hier einen Einfluß ausüben. Dazu gibt uns schon die Tabelle 2 einen Anhaltspunkt. Nur drei Fälle mit »fettem« Ernährungszustand weisen abnorm niedrige Jodzahlen auf: Fall 7 mit Diabetes mellitus und die Fälle 8, 10 und 11. Diese letzteren sind die einzigen in unserem Material, bei welchen schwere, krankhafte Veränderungen an den Nieren gefunden wurden.

Ob die Art der Ernährung bei unseren Fällen eine Rolle gespielt hat, läßt sich schwer entscheiden. Nach den experimentellen Untersuchungen am Tiere muß die Kost die sehr einseitige Zufuhr einer bestimmten Fettart darstellen, damit die Zusammensetzung des Körperfettes vom Nahrungsfett wesentlich beeinflußt wird.

Tierversuche.

Im ganzen haben wir neun Versuche gemacht, sechs bei Kaninchen und drei mit Enten. Sämtliche Resultate sind das Ergebnis zwei gut übereinstimmender Analysen.

Als normale Jodzahl für das Kaninchenfett finden wir bei Benedikt-Ulzer (1) 69,6%. Unsere Kontrollversuche geben dasselbe Resultat.

Versuch 1.

2,500 kg schweres weibliches Kaninchen, kleine Rasse. Gewöhnliches Futter mit Abfällen, Krüsch, Grünfutter. Wassergehalt der Muskulatur 75,07%.

	Wassergehalt	Jodzahl	Tropfpunkt
Subkutanfett	8,96 %	68,7	37,2° C
Mesenterialfett	9,15 »	69,1	37,0° C
Nierenfett	9,16 »	69,4	39,5° C

Versuch 2.

2,140 kg schweres weibliches Kaninchen, kleine Rasse. Fütterung mit 20 g Olivenöl (Jodzahl 81,5) pro Tag vom 14. X. bis 1. XII. zur gewöhnlichen Kost. Gewichtzunahme von 2,140 kg auf 2,750 kg am 26. XI. Am 26. XI. erhielt das Tier 0,75 ccm 1 %ige Uranazetatlösung eingespritzt. Es nahm vom 26. XI. bis zum Tode (Nackenschlag) von 2,750 kg auf 2,56 kg ab. Wassergehalt der Muskulatur 76,23 %.

	Wassergehalt	Jodzahl	Tropfpunkt
Subkutanfett	17,25 %	79,3	16° C
Mesenterialfett	13,49 »	79,4	17° C
Nierenfett	11,31 »	80,7	bei 15° C flüssig

Die Resultate der Fettzusammensetzung sind als von der Art des Futters (Öl) bedingt, anzusehen.

Versuch 3.

1,880 kg schweres weibliches Kaninchen, kleine Rasse. 20 g Rindstalg (Jodzahl 40,4) pro Tag zu gewöhnlichem Futter vom 14. X. bis 8. XII. Gewichtszunahme von 1,880—2,510 kg. Wassergehalt der Muskulatur 72,11 %.

	Wassergehalt	Jodzahl	Tropfpunkt
Subkutanfett	9,09 %	66,6	35,4° C
Mesenterialfett	6,80 »	66,3	36 ° C
Nierenfett	4,28 »	65,6	35,2° C

Zur Kontrolle der Fettresorption bei Versuch 1—3 wurden auch Bestimmungen des Fettgehaltes des Kotes gemacht.

Versuch 1.	(Kontrolltier)	75,63 %	Wasser,	Fett	13,02 %	der Trockensubstanz
» 2.	(Öltier)	59,85 »	» ,	»	11,75 »	» »
» 3.	(Talgtier)	61,28 »	» ,	»	13,45 »	» »

Versuch 4.

2,360 kg schweres männliches Kaninchen, gewöhnliches Futter; vom 9. XII. bis 29. XII. total 0,95 ccm 1 %ige Uranazetatlösung. Eiweiß im Harn.

Mikroskop. Befund der Niere: Glomeruli klein, zellreich, vereinzelt mit einigen Lymphozyten infiltriert, stark hyperämisch. Tubuli contorti stellenweise etwas weit, Epithelien z. T. etwas gequollen, fein gekörnt. Tubuli recti größtenteils intakt, vereinzelt zeigen auch sie leicht gequollene Epithelien und ab und zu desquamierte im Lumen der geraden Harn-

kanälchen. Vereinzelte Tubuli recti, insbesondere die Sammelröhren enthalten kürzere und längere hyaline Zylinder. Das Mark der Niere sehr stark hyperämisch, Stroma nicht verbreitert, stellenweise mit Lymphozyten infiltriert.

Diagnose: Chronische Glomerulo- und Tubulo nephritis. Gewichtsveränderungen von 2,360 kg bis 2,300 kg. Wassergehalt der Muskulatur: 76,28 %.

	Wassergehalt	Jodzahl	Tropfpunkt
Subkutanfett	14,16 %	64,0	30.8° C
Mesenterialfett	21,51 »	63,1	36,0° C
Nierenfett	9,04 »	64,1	31,0° C

Versuch 5.

3,050 kg schweres männliches Kaninchen. Gewöhnliches Futter. Vom 22. XII. bis 5. I. total 18,25 ccm 10 %ige Alkohol-Phloridzinlösung. Zucker im Harn.

Mikroskopischer Befund der Niere: Glomeruli zellreich, mittelgroß, ohne Infiltration. Tubuli contorti und recti größtenteils ohne Befund. In den Henleschen Schleifen sieht man vereinzelt kleine hyaline Zylinder. Das Mark der Niere sehr stark hyperämisch. Stroma zart, nicht verbreitert. Gefäße zart.

Diagnose: Hyperämie der Niere, keine eigentliche Nephritis. Leber: Zeichnung deutlich, Zentralvenen mit Blut vollgepfropft. Leberzellbalken kräftig, die intraazinösen Kapillaren mit roten Blutkörperchen angefüllt. In der intermediären Zone der Acini enthalten die Leberzellen eine mittlere Menge feintropfigen Fettes. Glissonsche Scheiden zart, nicht infiltriert.

Diagnose: Hyperämie und geringgradige Verfettung. Gewichtsveränderungen von 3,050—2,770 kg.

	Wassergehalt	Jodzahl	Tropfpunkt
Sukutanfett	15,88 %	65,6	38 ° C
Mesenterialfett	8,60 »	65,7	37,4° C
Nierenfett	5,60 »	64,7	36,0° C

Versuch 6.

2,130 kg schweres männliches Kaninchen. Gewöhnliches Futter. Kastriert. Dauer des Versuches vom 27. XI. bis 6. 1. Gewicht von 2,130 bis 2,220 kg.

	Wassergehalt	Jodzahl	Tropfpunkt
Subkutanfett	12,91 %	61,8	34,0° C
Mesenterialfett	15,46 »	61,4	32,0° C
Nierenfett	4,75 »	63,7	35,6° C

Versuch 7.

1,340 kg schwere Ente. 50 g Olivenöl in Mais pro Tag, vom 23. X. bis 10. XII. Endgewicht 1,470 kg. Tier ziemlich mager. Wassergehalt der Muskulatur: 75,54 %.

	Wassergehalt	Jodzahl	Tropfpunkt
Subkutanfett	17,11 %	75,3	flüssig
Darmfett	17,64 »	74,4	»

Versuch 8.

1,480 kg schwere Ente. 50 g Rindstalg in Mais pro Tag vom 23. X. bis 10. XII. Endgewicht 1,520 kg. Tier mittelfett. Wassergehalt der Muskulatur: 74,55 %.

	Wassergehalt	Jodzahl	Tropfpunkt
Subkutanfett	6,89 %	64,0	30,6° C
Darmfett	5,36 »	62,5	31,9° C

Versuch 9.

1,350 kg schwere Ente. 50 g Olivenöl in Mais pro Tag vom 23. X. bis 29. XII. Vom 18. XII. bis 29. XII. total 1,4 ccm 1 %ige Uranazetat. Gewicht am 18. XII. 1,550 kg, am 29. XII. 1,330 kg. Tier noch sehr fettreich.

Mikroskopischer Befund der Niere: Glomeruli sehr stark hyperämisch, nicht infiltriert. Tubuli contorti und recti ohne Befund. Die ganze Niere sehr stark hyperämisch. Stroma nirgends verbreitert oder infiltriert. Keine Zylinder.

Diagnose: Sehr starke Hyperämie der Niere. Leber: Dichte Lymphozytenfiltrate in den Glissonschen Scheiden[1]). Starke Hyperämie. Wassergehalt der Muskulatur: 72,47 %.

	Wassergehalt	Jodzahl	Tropfpunkt
Subkutanfett	7,35 %	72,0	flüssig
Darmfett	5,67 »	71,6	»

Tabelle 5.

Tierversuche.

Nr.	Versuch	Jodzahl		
		Subkutanfett	Mesenterialfett	Nierenfett
1	Kontrollkaninchen	68,7	69,4	69,4
2	Kaninchen, Ölmast	79,3	79,4	80,7
3	» Talgmast	66,6	66,3	65,5
4	» Urannephritis	64,0	63,1	64,1
5	» Phloridzindiabetes	65,6	65,7	64,7
6	» Kastration	61,8	61,4	63,7
7	Ente, Ölfutter	75,3	74,4	—
8	» Talgfutter	64,0	62,5	—
9	» Ölfutter, Urannephritis	72,0	71,6	—

1) Die pathologischen Untersuchungen der kranken Organe verdanken wir Herrn Dr. Tobler, 1. Assistenten am hiesigen Pathologischen Institut, wofür ihm unser Dank ausgesprochen sei.

Unsere Tierversuche ergeben folgendes:

Der Wassergehalt der Muskulatur betrug beim normalen Kaninchen 75,07 %. Das Tier mit Talgfütterung hatte einen solchen von 72,11 %, während die kranken Tiere (Nr. 2 zum Teil, 4 und 5) alle drei über 76 % Wasser im Muskel hatten.

Der Wassergehalt des Fettgewebes ist großen Schwankungen unterworfen. Diese finden sich zunächst bei den Fettdepots desselben Tieres; so enthält z. B. beim Talg-Kaninchen (Nr. 3) das subkutane Fett 9 % Wasser, das mesenteriale Fett 6,5 % und das Nierenfett nur 4,28 %. Ein ähnliches Verhalten haben wir beim nephritischen (Nr. 4) und beim diabetischen (Nr. 5) Tier, dagegen enthalten beim Kontrolltier (Nr. 1) alle drei Fettarten 9 %. Überall ist das Nierenfett am wasserärmsten, selbst beim diabetischen Tier, bei dem das Mesenterialfett bis 21 % enthält. Eine Erklärung für diese Schwankungen können wir am wahrscheinlichsten darin finden, daß die Proben des subkutanen Fettes etwas reichlicher Bindegewebe enthalten, als das Nierenfett und zum Teil das Mesenterialfett. Dies stimmt auch mit den Resultaten überein, die wir am Menschen erhielten.

Vergleichen wir den Wassergehalt bei den verschiedenen Tieren, so sehen wir den größten, bis 21,51 %, beim nephritischen, den kleinsten beim Talgtier. Dabei müssen wir bemerken, daß der Ernährungszustand und besonders das Fettpolster bei allen Tieren ziemlich gleich war. Wir können daraus schließen, daß bei pathologischen Zuständen eine Wasseranreicherung schon dann stattfindet, wenn ein auffälliger Fettschwund noch gar nicht eingetreten ist.

Betreffs unserer Jodzahlen geht aus unseren Versuchen unzweideutig hervor, zunächst, daß die Art der Fütterung die Zusammensetzung des Fettes deutlich beeinflußt. So hat das Talgtier durchweg die niedrigste, das Öltier die höchste Jodzahl. Dies stimmt mit den Literaturangaben überein. Es sei aber bemerkt, daß in unseren Versuchen bei keinem Tiere gewaltsam gefüttert werden mußte; auch waren die betreffenden Tiere in keiner Weise fetter als die Kontrolltiere; ein Zeichen, daß keine sehr abnorme Mast stattgefunden hatte.

Zu den gleichen Resultaten führten unsere Versuche an Enten. Die Talgente weist eine Jodzahl von 62,5—64 auf, die Ölente dagegen eine solche von 74,4—75,3.

Ferner scheint die Zusammensetzung des Fettes auch von pathologischen Prozessen beeinflußt zu werden. So finden wir bei der nephritischen Ente, obschon sie das gleiche Futter (Öl und Mais) wie die Ölente erhielt und zudem noch fetter war, was sich unter anderem

auch durch den geringeren Wassergehalt der Muskulatur und des Fettgewebes zeigt, eine deutlich niedrigere Jodzahl, nämlich 72 bzw. 71,6 statt 75,3 bzw. 74,4. Das gleiche ergibt sich auch aus den Kaninchenversuchen. Das nephritische Kaninchen mit gewöhnlichem Futter hat eine Jodzahl von 63—64, eine Zahl, die weder frühere Autoren noch wir bei normalen Tieren gefunden haben. Ebenso verhält sich das Phloridzintier und merkwürdigerweise auch das kastrierte, obschon dieses am fettreichsten von allen war.

Leider war es uns äußerer Umstände halber nicht möglich, weitere Versuche an Tieren anzustellen.

Ob für pathologische Zustände die Behauptung von Henriques und Hansen[1]), daß das Fett im Innern des Körpers fester und ölsäureärmer wird, richtig ist, wagen wir an Hand unserer Resultate noch nicht zu entscheiden. Allerdings sehen wir z. B. bei sämtlichen Enten, daß das Darmfett eine wesentlich geringere Jodzahl hat, als das Subkutanfett.

Die Zahl unserer Untersuchungen ist noch nicht sehr groß. Jedoch in Anbetracht der eindeutigen Ergebnisse glauben wir uns berechtigt, folgende Schlußsätze aufstellen zu können:

Schlußsätze[2]).

1. Das Fett vom Menschen von mittlerem Ernährungszustand ergibt eine Jodzahl von 65—66,5 entsprechend einem Oleingehalt von 59,4%. Tropfpunkt 18—20°. Diese Zahl möchten wir als die normalen für den Menschen ansehen.

2. Die Nahrung beeinflußt die Zusammensetzung des Fettgewebes des Organismus, auch wenn keine sehr intensive Mast stattgefunden hat. Bei Öldarreichung (Tierversuchen) steigt die Jodzahl; Rindstalgfütterung drückt dieselbe herunter. An den Veränderungen beteiligt sich nicht nur das subkutane Fett, sondern auch das mesenteriale und das Nierenkapselfett (Tabelle 5).

3. Der Ernährungszustand muß ebenfalls als Faktor angesehen werden, der die Zusammensetzung des Fettes beeinflußt. Fett korpulenter Menschen weist höhere Jodzahlen (70—71) auf, als dasjenige abgemagerter (60—62). Der Tropfpunkt bzw. Schmelzpunkt ist im ersteren Falle niedrig, im zweiten erhöht.

4. Gewisse Krankheitszustände nach unseren Ergebnissen beim Menschen und an Tieren, die Nephritis, der Diabetes, die Kastration scheinen die Jodzahl zu erniedrigen.

---

1) Skandinav. Arch. f. Physiol. 1906, Bd. 11, S. 151—165.

2) Diese Arbeit wurde gemeinsam mit A. Gigon gemacht.

5. Ein Parallelismus zwischen Jodzahl und Tropfpunkt ist nur innerhalb der gleichen Spezies wahrnehmbar. Menschenfett mit Jodzahl 69 besitzt einen Schmelzpunkt von 16—20°, Kaninchenfett mit der gleichen Jodzahl schmilzt bei 40°.

6. Das Fett korpulenter Individuen ist bedeutend wasserärmer als dasjenige kachektischer. Die übrigen Gewebe (Muskel, Bindegewebe, Haut) folgen der gleichen Regel.

7. Wasserreiches Fettgewebe enthält mehr Bindegewebe als wasserarmes.

XIV.

Arbeiten aus dem Pharmakologischen Institut zu Göttingen.

2. Reihe.

23. Zur Frage der Kapillarvergiftung durch Gold und Platin.

Von

Hans Gelpke.

(Mit 1 Abbildung.)

1. Einleitung.

Auf die Erscheinung der »Vergiftung der Blutkapillaren« durch Gold und Platin hat in zusammenfassender Form Heubner (1) hingewiesen. Die Untersuchungen, die vorher von anderen über die pharmakologischen Eigenschaften beider Metalle angestellt waren, hatten die Frage der Kapillarwirkung nicht so eindeutig beantwortet oder überhaupt nicht erwähnt. Analoge Beobachtungen, wie sie Heubner verzeichnet, sind wohl z. T. schon früher gemacht worden, jedoch nicht als Kapillarwirkung gedeutet worden.

So stellte schon Orfila (4) nach intravenöser Einverleibung von Gold in tödlichen Mengen bei Hunden »Blutüberfüllung« in den Lungen fest, ohne freilich die Ursache dieser Blutüberfüllung klarzustellen. Aronowitsch (5) sah bei gleicher Applikationsweise »Lungenödem« und spricht ferner von einer schädlichen Wirkung auf das Herz, die sich in Form allmählicher Pulsverlangsamung bis zum gänzlichen Sistieren der Herztätigkeit äußerte. Hermann Schultz (6) beschäftigte sich eingehender mit der Gefäßwirkung bei beiden Metallen. Er kam durch seine Untersuchungen zu dem Ergebnis, daß die Wirkung des Goldes in einer Herabsetzung des Gefäßtonus, die des Platins dagegen in einer Steigerung desselben bestehe. Diese Wirkung soll nach seinen Beobachtungen sowohl — und zwar in erster Linie — eine zentrale, wie auch eine periphere sein. Hinsichtlich des Platins stehen die Resultate von Schultz in direktem Widerspruch zu dem, was Kebler (7) 14 Jahre früher auf Grund ganz analoger Versuche an gleichartigem Material veröffentlicht hat. Letzterer liefert nämlich den Nachweis, daß das Platin Lähmung der

Gefäße hervorruft, und zwar nur eine periphere, was ebenfalls mit den Beobachtungen von Schultz nicht in Einklang zu bringen ist. Hinsichtlich dieser Differenzen beider Autoren in der Frage der zentralen oder peripheren Wirkungsweise sei nur kurz darauf verwiesen, daß Heubner die Versuche von Schultz durchaus nicht als beweisend für eine zentrale Wirkung, sondern als vereinbar mit der Annahme einer rein peripheren Einwirkung auf die Kapillarwände ansieht.

Heubner behandelt das Gold und eine Reihe anderer metallischer und organischer Verbindungen nur vom Standpunkte der Kapillarwirkung. Nach intravenöser Injektion von Natriumgoldchlorid beobachtete er zwei verschiedene Vergiftungsformen: 1. Wurde eine bestimmte Dosis (etwa 7 oder 20 mg pro Kilogramm beim Pflanzen- bzw. Fleischfresser) auf einmal schnell eingespritzt, so starb das Versuchstier an Atemstillstand in wenigen Minuten. Die sezierten Tiere zeigten in allen Organen sehr starke Füllung der Venen und Kapillaren und an verschiedenen Stellen Blutungen ins Gewebe, bei einigen Fällen in die freie Bauchhöhle hinein. Am meisten ergriffen war stets Magen- und Darmkanal. Histologisch ließen sich als Ursachen der Blutungen Gefäßrupturen nachweisen. 2. Geschah die Einspritzung langsam, d. h. auch bei Verteilung der ebensogroßen oder noch größeren Gesamtdosis auf mehrere Einzelgaben auf einen Zeitraum von z. B. einer halben Stunde, so boten die Tiere nach dem Tode, der nicht einmal immer, stets aber erst nach Tagen eintrat, viel weniger ausgesprochene Erscheinungen; besonders das Bild der Kapillarlähmung fehlte vollkommen. Von Blutungen war nichts zu finden.

An Kaltblütern (Fröschen) wurden die Symptome der Kapillarvergiftung durch mikroskopische Beobachtung der Mesenterialgefäße intra vitam bewiesen. Heubner beschreibt sehr anschaulich, daß sich kurze Zeit nach Einspritzung des Goldsalzes das Kapillarnetz unter den Augen des Beobachters vergrößert, indem unzählige bislang verschlossene Kapillaren sich öffnen und vom Blut durchströmt werden. Direkte Zerreißungen oder Diapedese der Blutkörperchen wurden nicht gesehen. Die Beobachtung steht in gutem Einklang zu den neuen Mitteilungen von Krogh (8), der an Muskeln exakt nachwies, welche enorme Fülle von Kapillaren im Zustand der Ruhe leer sind.

Zwei Versuche mit Auronatriumcaynid an Warmblütern ergaben Sektionsbefunde, die den Bildern vollkommen glichen, wie sie bei Arsen- oder Sepsinvergiftung als typisch erhalten werden, und die vor allem durch die enorme kapilläre Hyperämie der Magendarmschleimhaut charakterisiert sind.

Auf Grund dieser Versuche und der Resultate anderer Autoren faßt Heubner zusammen mit Schmiedeberg folgende Verbindungen als »Kapillargifte des Typus Goldsalz« zusammen: Arsenik, Doppelsalze des Goldes, Platins, Antimons, Mangans, Eisens, Nickels und Kobalts und außerdem die Alkaloide Emetin und Sepsin. Er meint, daß allen diesen Verbindungen die Eigenschaft zukommt, auf die kontraktilen Elemente der Blutkapillaren lähmend einzuwirken, ihren Tonus zu verringern oder ganz aufzuheben. Inzwischen ist durch die Untersuchungen von Fühner und Rehbein (16), sowie die von Löwe (17) und Lipps (18) auch das Colchicin den Kapillargiften eingereiht worden.

Einige Jahre nach Veröffentlichung der Resultate von Heubner sind nun von verschiedenen anderen Seiten erneut Versuche über die Wirkung des Goldes in pharmakologischer Hinsicht unternommen worden. Und zwar gehen diese neueren Beobachtungen vom klinisch-therapeutischen Gesichtspunkte aus; so haben C. Bruck und A. Glück (9) die Wirkung des Aurum-Kalium cyanatum auf tuberkulöse und syphilitische Prozesse studiert. Sie gehen bei ihren Versuchen von der Tatsache aus, daß Robert Koch an Cyangoldverbindungen eine stark desinfizierende Wirkung auf Tuberkelbazillen in vitro festgestellt hat.

Als Versuchsobjekte benutzten Bruck und Glück einerseits Kaninchen, um die allgemein toxische und letale Wirkung ihres Goldsalzes zu studieren, andererseits Menschen, vornehmlich mit Hauttuberkulosen, um bei ihnen die Reaktionen an den direkt sichtbaren Prozessen ablesen zu können. Ihr Präparat wurde stets intravenös injiziert, und zwar bei Menschen in mehrmaligen Dosen von 5—20 mg. Bei Kaninchen fanden sie bei Anwendung toxischer wie letaler Dosen nur Symptome von Cyanvergiftung, nämlich spastische Krämpfe, Extremitätenlähmungen und starke Dyspnoe. Bei toxischen Dosen (10 mg pro Kilogramm Körpergewicht) hielten diese Erscheinungen 10 Minuten an. Bei den lupösen und syphilitischen Patienten beschreiben sie ausnahmslos deutliche Einschränkung der Prozesse, z. T. völlige Abheilung, daneben sehr häufig Allgemeinreaktion (Temperaturanstieg, Erbrechen und dgl.) sowie Lokalreaktionen in Form mehr oder weniger ausgesprochener Hyperämien. Bemerkenswert ist außerdem ein Fall von gleichzeitiger Lungentuberkulose (Infiltration beider Oberlappen, Kavernen usw.), wo am Tage nach der zweiten Injektion von Aurokaliumcyanid sanguinolentes Sputum beobachtet wurde.

Eine zweite Reihe von Versuchen mit Goldsalzen ist etwa zur selben Zeit von Adolf Feldt (10) beschrieben worden. Auch er hat, ausgehend von der oben erwähnten Feststellung R. Kochs, die Beeinflussung tuberkulöser Prozesse näher studiert.

Als Präparat hat er in erster Linie auch Goldcyanid benutzt, als Objekte nur Tiere, die vorher mit Tuberkelbazillen künstlich infiziert worden waren. Die Applikationsweise ist bei ihm neben der intravenösen auch die subkutane.

Als Ergebnisse seiner Versuche beschreibt er eine nach 24 Stunden auftretende »durch ihre Intensität gewöhnlich überraschende lokale Reaktion«, d. h. es zeigen sich nur an den Organen die Wirkungen der Goldsalzbehandlung, die tuberkulös erkrankt sind. Von irgendwelchen Befunden an gesunden Organen spricht Feldt nicht, zum mindesten ist darüber nichts Genaueres aus seiner Arbeit zu entnehmen. Die Wirkungen an den tuberkulös erkrankten Or-

ganen (Lungen, Leber, Milz, Nieren und infiltrierten Lymphdrüsen) bestanden in einer »entzündlichen Röte des umliegenden Parenchyms« und in »Durchblutung der Knoten«.

Von Symptomen einer Cyanvergiftung, wie sie gerade Bruck und Glück hervorheben, berichtet Feldt nichts. Die Wirkungsweise seiner Präparate im einzelnen stellt er sich so vor, daß das auf dem Blutwege an die Tuberkel herangebrachte Goldcyanid in elektiver Weise die erreichbaren Tuberkelbazillen angreift und tötet. Die toten Bazillenleiber sollen sodann durch Zellenzyme aufgelöst werden und dabei Toxine ergeben, die nun ihrerseits auf die Gefäßwände in der Weise schädigend einwirken, daß eine entzündliche Hyperämie entsteht. Mit anderen Worten ist der primäre Vorgang eine Bakterizidie und die beobachteten Erscheinungen der Durchblutung des umliegenden Gewebes sind rein sekundärer Natur.

Im großen und ganzen ähnliche Ergebnisse zeitigten die Untersuchungen, über die Arthur Mayer (11—13) 1913 und 1914 in der Deutschen medizinischen Wochenschrift und anderen Zeitschriften berichtete. Auch er hat, abgesehen von einer Kombination mit einem anderen Präparate, mit Aurum-Kalium cyanatum gearbeitet und dessen Wirkungen auf Lungentuberkulose bei Menschen und Tieren studiert. Die Anwendungsweise ist bei ihm im wesentlichen dieselbe, wie bei den vorerwähnten Autoren. Seine Erfolge bei Menschen sind ausnahmslos gut im Sinne einer Heilung der Lungenprozesse. Hervorgehoben wird besonders das Fehlen jeglicher Nebenwirkungen, auch von Cyanvergiftung. Die sichtbaren Veränderungen bei den behandelten Tieren (Meerschweinchen) bestanden in erheblichen Blutungen, die sich auch wieder nur in den tuberkulösen Partien (»vorwiegend in den Drüsen und im Peritoneum«) abspielten. Analog zu bewertende hyperämische Reaktionen bei den Patienten wurden nur in ganz mäßigem Grade in Form von kleinen subkutanen Hautblutungen gesehen, niemals Blutungen aus Lunge oder Darm, wie sie in dem oben erwähnten Fall Bruck und Glück gesehen haben. Bemerkenswert ist, daß Mayer auf die von Feldt aufgestellte Hypothese zur Deutung der Erscheinung, daß gerade nur tuberkulöses Gewebe von Gold so hervorragend beeinflußt wird, nicht eingeht, obwohl er im übrigen mehrfach auf die Arbeiten von Feldt zurückgreift. Mayer betont vielmehr ausdrücklich, daß diese Frage »noch nicht ohne weiteres erklärlich sei«.

Auch bei anderen Autoren, von denen noch Junker (14) und Bettmann (14) erwähnt seien, ist nichts Näheres über diese Frage verzeichnet. Ihre Untersuchungen sind auch im übrigen durchaus gleichartig den bisher aufgezählten und enthalten nichts Neues. Die Erfolge bzw. Ergebnisse sind auch durchaus im Sinne einer günstigen Beeinflussung ausgefallen. Es erübrigt sich daher, mehr als diese Feststellungen hier zu verzeichnen.

Dagegen erfordern die Arbeiten von Pekanovich (15), die auch aus derselben Zeit stammen, eine besondere Besprechung. Pekanovich kommt nämlich bei seinen Versuchen zu durchaus negativen Resultaten, wenn man die bisherigen therapeutischen Ergebnisse als positive bezeichnen will.

Die theoretischen Erwägungen, die Pekanovich seiner Versuchsreihe zugrunde legt, sind genau dieselben, wie sie auch die anderen Autoren zum Ausdruck brachten. In der praktischen Ausführung stützt er sich im wesentlichen auf die bereits vorliegenden Arbeiten von Bruck und Glück. Goldpräparat, Injektionstechnik und Dosen sind ebenfalls fast genau wie bei diesen, nur dienten Pekanovich als Objekte lediglich schwerkranke Phthisiker, und mit einer einzigen Ausnahme stellte sich in allen seinen Fällen nach der Behandlung Unruhe, Respirationsbeschwerden und Hämoptoe ein, dazu stets Symptome von Cyanvergiftung. Auch kam vereinzelt Erbrechen und blutiger Stuhlgang zur Beobachtung. Die Beeinflussung der Lungenprozesse war (neben der erwähnten Hämoptoe) stets ausgesprochen verschlechternd. Die Krankheit führte fast stets unter raschem Verlauf zum Tode; kurz die Ergebnisse waren derart, daß Pekanovich von weiteren Versuchen Abstand nahm, und den Schluß zog, daß das Aurum-Kalium cyanatum »zur Heilung der Lungentuberkulose sich nicht eignet, ja sogar in vielen Fällen gerade das Fortschreiten der Krankheit befördert«.

Vergegenwärtigt man sich kurz zusammenfassend das Resultat dieser Arbeiten, so ergibt sich ohne weiteres, daß außer der von allen Autoren gleicherweise festgestellten Hyperämie im weitesten Sinne zweifellos nicht unwesentliche Differenzen vorliegen, die den therapeutischen Erfolg, die Nebenwirkungen durch die Cyankomponente, wie auch besonders die Auffassung über die Entstehung der Hyperämien betreffen. Ganz allgemein fällt auf, daß auf der einen Seite mit Nachdruck darauf hingewiesen wird, daß sich der Einfluß der Goldpräparate ausschließlich auf tuberkulöses, oder im weiteren Sinne überhaupt krankes Gewebe erstreckte, während aus den Befunden anderer Autoren mit Sicherheit zu entnehmen ist, daß auch in gesunden Organen und Geweben diese Hyperämien und sogar Blutungen auftreten. In der Hauptsache stehen sich die Ansichten von Heubner auf der einen Seite und Feldt, sowie Bruck und Glück auf der anderen Seite gegenüber, von denen der erste die Hyperämie und Kapillarschädigung — die als Ursache der Blutungen betrachtet wird — als primäre, die anderen als indirekte Goldwirkung ansehen (s. S. 283). Heubner hat diesen Gegensatz bereits kurz nach Erscheinen der Arbeiten von Feldt, Bruck und Glück hervorgehoben (s. Lit.-Verz. 2 und 3).

Inzwischen hat Feldt die früher besprochenen Versuche von Heubner wiederholt und ist zu abweichenden Ergebnissen gekommen, wie er Herrn Professor Heubner mündlich, sowie durch Vorlegung eines zum Druck gegebenen Manuskriptes mitgeteilt hat. Deshalb schien die Frage, ob wirklich eine direkte (primäre) Schädigung der Kapillaren durch Gold vorliegt, einer Nachprüfung zu bedürfen. Aus dieser Erwägung heraus sind die folgenden Versuche angestellt.

2. Versuche an Warmblütern.

Als Versuchstiere dienten mir Katzen und Hunde, die vollkommen gesund erschienen und nicht irgendwie vorbehandelt waren. Die Technik bestand bei allen Versuchen einfach in Einbindung einer Metallkanüle in eine Vena jugularis ohne Narkose, worauf nach kurzer Zeit der Ruhe die normale Atmung und Pulszahl vor der Einverleibung von Gold beobachtet wurde. Starben die Tiere nach der Injektion nicht in wenigen Minuten, so wurde nach möglichst kurzer Zeit die Kanüle entfernt und die Wunde versorgt. Die Sektion wurde stets möglichst bald nach dem Eintritt des Todes vorgenommen und die für die histologische Untersuchung bestimmten Organe in Müller-Formol eingelegt. Die mikroskopischen Untersuchungen selbst wurden an einfachen Gefrierschnitten und bei besonders ergiebigen Befunden auch nach Celloidineinbettung vorgenommen[1]).

a) Versuche mit goldchlorwasserstoffsaurem Natrium.

Herstellung der Lösung.

0,4988 g bestes Feingold (zum Gebrauch für Zahnärzte) werden mit Königswasser gelöst. Die Lösung wird auf dem Wasserbade eingedampft, darauf mit destilliertem Wasser aufgenommen und mit Natronlauge neutralisiert. Die so gewonnene rotgelbe, opalescente Lösung wird sodann mehrfach filtriert, bis sie völlig klar erscheint, und zuletzt mit frisch bereitetem destilliertem Wasser auf 25 ccm aufgefüllt.

Zur Bestimmung des Goldgehaltes der Lösung wird 1 ccm auf dem Wasserbade eingedampft und verglüht, nach Erkalten mit Wasser aufgenommen und durch ein aschefreies Filter filtriert, das Filter darauf solange ausgewaschen, bis es völlig chlorfrei ist, getrocknet und in einem vorher gewogenen Tiegel verascht.

Gefunden metallisches Gold 0,0191 g, also 1,9% (angewandt 2,0%).

Versuch 1.

Katze von 2300 g Gewicht.

7,09 Uhr: Einbinden der Kanüle in die Vena jugularis externa.

7,16 Uhr: Injektion von 4 ccm Goldlösung, entsprechend 33,2 mg Gold pro Kilogramm Tier.

Die Atmung wird sofort erheblich beschleunigt (Dyspnoe).

7,18 Uhr: Tod durch Atemstillstand.

Das Herz pulsiert noch bis 7,19 Uhr.

---

1) Herrn Prof. Walter Fischer in Göttingen bin ich zu besonderem Dank für die liebenswürdige Unterstützung bei Anfertigung und Durchsicht der Präparate verpflichtet.

7,20 Uhr: Sektion. Die Lungen sind scharlachrot gefärbt, nicht blaßrosa wie normalerweise. Das Herz ist gefüllt mit dunklem, geronnenen Blut, ohne besondere Veränderungen. Die Leber ist dunkelrotbraun, fleckig gezeichnet und blaß gestreift. Andere Organe sind ohne Befund.

Mikroskopischer Befund: Absolut nichts Pathologisches. (Das Fehlen jeglichen mikroskopischen Befundes in den Lungen trotz makroskopisch deutlicher Kapillarhyperämie kann wohl nur dadurch erklärt werden, daß die Gefäße bei der Sektion noch lebten und daher infolge Einwirkung der Müller-Formollösung alles Blut aus sich herauspreßten.)

Versuch 2.

Katze von 1700 g Gewicht.

11,07 Uhr: Einbinden der Kanüle.

Atmung und Puls verhalten sich normal.

11,13 Uhr: Injektion von 1,5 ccm Goldlösung = 17 mg Gold pro Kilogramm.

11,14 Uhr: Atmung und Herztätigkeit stark beschleunigt.

11,16 Uhr: Tod; Herz schlägt noch bei Eröffnung des Thorax.

11,26 Uhr: Sektion. Lungen in den Unterlappen fleckig, dunkelrotviolett getigert; Mesenterialgefäße stark gefüllt. Andere Organe ohne Befund.

Mikroskopischer Befund: In den Lungen sehr stark gefüllte und geschlängelte Kapillaren, an verschiedenen Stellen die Alveolen fast völlig mit Blut gefüllt, Arterien zum großen Teil leer; im Herzmuskel einige winzige Sugillate zwischen den Muskelzellen; Gefäßwandschädigungen grober Art an beiden Organen nicht nachweisbar.

Versuch 3 und 4.

Katze von 1840 g Gewicht.

11,01 Uhr: Kanüle eingebunden.

Normale Atmung, Unruhe.

11,07—08 Uhr: Injektion von 0,5 ccm Goldlösung entsprechend 5,2 mg pro Kilogramm.

Kurze Zeit sehr beschleunigte Atmung und Herzaktion.

11,15 Uhr: Wieder normale Atmung.

12,07—08 Uhr: Injektion von 1,0 ccm Goldlösung entsprechend 10,4 mg Gold pro Kilogramm.

12,09 Uhr: Stark beschleunigte Atmung, Unruhe, unverändert anhaltend bis

12,11 Uhr: Tod. (Herz schlägt weiter.)

12,15 Uhr: Sektion. Beide Lungenunterlappen infiltriert, Dünndarm mäßig injiziert, Leber fleckig gezeichnet.

Mikroskopischer Befund: In der Leber fällt der außerordentlich große Blutreichtum auf, die Leberbälkchen sind durch die strotzend gefüllten Kapillaren erheblich auseinandergedrängt.

Versuch 5.

Katze von 2900 g Gewicht.

10,35 Uhr: Einbinden der Kanüle. Tier unruhig.

10,45 Uhr: Injektion von 1,8 ccm Goldlösung = 11,8 mg Gold pro Kilogramm Körpergewicht.

10,46 Uhr: Tier sehr unruhig, Atmung stark beschleunigt.

10,47 Uhr: Große Unruhe, forzierte tiefe Atmung.

10,48 Uhr: Atmung wird ruhiger, sehr oberflächlich, immerhin noch erheblich beschleunigt; das Tier verhält sich im übrigen ruhig. Andeutung von Krämpfen.

10,49 Uhr: Atmung wieder sehr schnell, sehr oberflächlich.

10,50 Uhr: Dauernd stark beschleunigte, oberflächliche Atmung; tonischer Krampf.

10,51 Uhr: 140 Atemzüge in der Minute.

10,55 Uhr: Kein Krampf mehr, Abwehrbewegungen; Atmung unverändert.

11,00 Uhr: Atemfrequenz 130. Unruhe, Abwehrbewegungen.

11,04 Uhr: Große Unruhe.

11,06 Uhr: » »

11,07 Uhr: Tod.

11,13 Uhr: Sektion. Lungen tiefdunkelpurpurfarben, nur die vorderen Ränder rosa; Herz und Magen ohne Befund; Dünndarmschleimhaut sulzig, schmutzig-rot verfärbt, Blase stark gefüllt, Nieren sehr blutreich, in der Kapsel der rechten Niere eine ausgedehnte Blutung, Leber von normalem Aussehen. In der Trachea reichlich Ödemflüssigkeit.

Mikroskopischer Befund: Es liegt genau dasselbe Bild vor wie bei Versuch 2, Lungen sowohl wie Herzmuskel zeigen deutlich Zeichen von Blutaustritten der verschiedensten Grade; Kapillarzerreißungen sind auch hier nicht nachweisbar.

Versuch 6.

Katze von 1900 g Gewicht.

11,10 Uhr: Kanüle eingebunden, das Tier verhält sich normal.

11,15 Uhr: Injektion von 1 ccm Goldlösung, entsprechend 10 mg pro Kilogramm Körpergewicht.

11,16 Uhr: Tier sehr unruhig, Atmung sehr oberflächlich und krampfhaft, Stridor.

11,20 Uhr: Große Unruhe, Atmung nicht beschleunigt, sehr krampfhafte Inspirationen.

11,25 Uhr: Atmung beschleunigt (116 in der Minute).

11,28 Uhr: 124 Atemzüge in der Minute, sehr oberflächlich.

11,29 Uhr: Atmung 112 in der Minute.

11,32 Uhr: Unruhe, Atmung unverändert, tonischer Krampf.

11,33 Uhr: Abwehrbewegungen.

11,34 Uhr: Atmung erheblich verlangsamt, krampfhafte Bewegungen.

11,35 Uhr: Nur noch vereinzelte krampfhafte Inspirationen mit starkem Stridor (Herz schlägt beschleunigt).

11,36 Uhr: Tonischer Krampf.

11,36 Uhr 30 Sekunden: Tod.

11,40 Uhr: Sektion. Lungen fleckig-purpurrot, auf der Schnittfläche schaumig, Darm leicht gerötet, sonst nichts Charakteristisches.

Der mikroskopische Befund ist genau derselbe wie bei Versuch 5.

b) Versuch mit Kalium-Auri-Cyanid.

Das Präparat wurde uns durch Herrn Dr. Feldt unter der Zusicherung größter Reinheit übergeben. Das Gefäß trug eine handschriftliche Bezeichnung seines Inhalts.

Versuch 7.

Katze von 2850 g Gewicht.

11,25 Uhr: Kanüle eingebunden; Tier anfangs unruhig, später kurz vor der Einspritzung ruhiger; Atemfrequenz 34 in der Minute.

11,53—54 Uhr: Injektion von 0,4 ccm Lösung (5%ig), entsprechend 7 mg $AuK(CN)_4$ oder 4 mg Au. pro Kilogramm.

11,54—55 Uhr: Atmung krampfhaft, stark beschleunigt, dann während einer halben Minute Atemstillstand, darauf alle 30—40 Sekunden ein Atemzug.

11,59 Uhr: Atemfrequenz wird wieder langsam schneller.

12,00 Uhr: 20—30 Atemzüge in der Minute.

12,03—05 Uhr: 9 » » » »

Puls dauernd unverändert (102).

12,07 Uhr: Atmung sehr oberflächlich, stark verlangsamt.

12,09 Uhr: Atemstillstand, Tod.

(Herz schlägt bis 12,11 Uhr.)

12,25 Uhr: Sektion. Dünndarm etwas injiziert, Niere sehr blutreich; sonst ohne Befund.

Bei der mikroskopischen Untersuchung findet sich ebenfalls nichts Pathologisches.

Als Ergebnis dieser Versuchsreihe kann schon hier zweierlei festgestellt werden: Erstens über die Dosierung, daß sowohl bei Anwendung hoher Dosen (Versuch 1) die in kürzester Zeit den Tod zur Folge haben, wie auch bei niedrigen Dosen (Versuch 3 und 7), ein charakteristischer Befund kaum oder gar nicht zu erheben ist, dafür aber bei Anwendung von mittleren Dosen (10—17 mg Au. pro Kilogramm) ausgesprochene Kapillarwirkung beobachtet wird. Denn die nach wenigen Minuten auftretende Hyperämie und Blutung in den Lungen kann m. E. nicht anders gedeutet werden, als durch eine peripher angreifende Lähmung der kontraktilen Elemente der Kapillarwandungen. Bei Vergleichung mit der Arbeit von Heubner ergibt sich insofern ein Unterschied, als er nach Goldchlorid bei allen Tieren unabhängig von der Größe der (tödlichen) Dosis und der Dauer der Agone ein für allemal denselben charakteristischen

Befund verzeichnet. Die minimale tödliche Golddosis (in Form von Goldchloridnatrium) fand sich entsprechend seiner Angabe (7 mg) zwischen 5 und 10 mg pro Kilogramm. Meine Versuche scheinen andererseits für die von A. Mayer ausgesprochene Vermutung zu sprechen, daß in dem wechselnden (und in den fraglichen Arbeiten nicht genau angegebenen) Goldgehalt der Präparate die Ursache für die große Verschiedenartigkeit der Erfolge in der Tuberkulosetherapie liege. Zweitens erweisen diese Versuche klar, daß der von Bruck und Glück gehegte Zweifel, ob überhaupt das Gold und nicht etwa das Cyan das wirksame Agens bei ihren Erfolgen sei, unberechtigt ist. Die Wirkung ist fraglos dem Gold zuzuschreiben, da die von mir nach Goldchloridbehandlung an gesunden Tieren gefundene Hyperämie die gleiche war, wie die an ihren tuberkulösen, mit Cyanid behandelten Tieren.

c) Versuche mit platinchlorwasserstoffsaurem Natrium.

Herstellung der Lösung.

2 ccm zerflossenes Platinchlorid werden mit destilliertem Wasser 20fach verdünnt, mit NaOH neutralisiert und filtriert. — Zur Bestimmung des Platingehalts wird 1 ccm dieser Lösung auf dem Wasserbade eingedampft und verglüht. Der Rückstand wird nach Erkalten mit Wasser aufgenommen und durch ein aschefreies Filter filtriert. (Auswaschen bis zur völligen Chlorfreiheit des Filtrats.) Das trocken gewordene Filter wird sodann in einem vorher gewogenen Tiegel verascht und letzterer mit der Asche wieder gewogen: Gefunden metallisches Platin 0,0325 g, also 3,25 %.

Versuch 8 und 9.

Junge Katze von 365 g Gewicht.

5,00 Uhr: Einbinden der Kanüle in die Vena jugularis externa. Beschleunigte Atmung.

5,05 Uhr: Injektion von 0,05 ccm Platinchloridlösung, entsprechend 4,4 mg Pt pro Kilogramm Körpergewicht.

5,10 Uhr: Atmung zeitweise verlangsamt.

5,14 Uhr: Atmung unverändert.

5,23 Uhr: Atmung sehr oberflächlich.

5,40 Uhr: Nichts Besonderes.

6,05 Uhr: » » (Erholung.)

8,09 Uhr: Injektion von 0,075 ccm Platinchloridlösung = 6,6 mg Platin pro Kilogramm Körpergewicht.

6,12 Uhr: Atmung verlangsamt, tiefe, zeitweise krampfhafte Inspirationen.

6,16 Uhr: Atmung sehr verlangsamt und oberflächlich, krampfhaft.

6,35 Uhr: Atmung wie vorher; Unruhe. — Die Wunde ist vernäht, das Tier ist munter, anfangs schlecht auf den Beinen, erholt sich schnell.

6,50 Uhr: Trinkt viel Milch.

7,00 Uhr: Verhält sich, als ob nichts geschehen wäre.

9,30 Uhr (folgender Tag vormittags): Tier munter, reagiert auf jeden Anruf, trinkt.

Tod am 4. Tage nach der Einspritzung.

Die Sektion sowie die mikroskopische Untersuchung ergeben nichts Pathologisches.

Versuch 10.

Junge Katze von 360 g Gewicht.

1,43 Uhr: Injektion von 0,2 ccm Platinchloridlösung = 18 mg Platin pro Kilogramm Körpergewicht. (Dauer der Einspritzung 1 Minute und 30 Sekunden.)

1,46 Uhr: Atmung stark beschleunigt, dauernd große Unruhe.

1,48 Uhr: Andeutung von klonischen Krämpfen, Zittern.

1,52 Uhr: Darmentleerung, geformt.

2,05 Uhr: Unverändert; Atmung wechselt zeitweise in Frequenz und Tiefe.

2,20 Uhr: Ohne Besonderheiten.

2,26 Uhr: Darmentleerung, geformt.

3,07 Uhr: Darmentleerung, dickbreiig, kein Blut.

3,40 Uhr: Atmung zeitweise sehr beschleunigt.

3,45 Uhr: » » » »

3,51 Uhr: » » » », klonische Krämpfe etwa 10 Sekunden lang, sich öfters wiederholend.

3,58 Uhr: Wunde vernäht, Tier losgebunden, sehr schwach, kann sich nur mit Mühe auf den Füßen halten, schwankt beim Gehen, rührt sich aber wenig vom Fleck, liegt platt auf dem Bauch.

4,02 Uhr: Fängt an, sich fortzubewegen. Milch wird verweigert.

4,04 Uhr: Erfolgreiche Gehversuche.

4,10 Uhr: Sitzt teilnahmslos in der Ecke (friert).

4,17 Uhr: Unruhig, reagiert zuweilen auf Anruf.

4,25 Uhr: Sitzt aufrecht, scheint sich zu erholen.

7,00 Uhr: Sitzt unbeweglich, völlig teilnahmslos; keine Nahrungsaufnahme, etwas breiige Darmentleerung.

10,00 Uhr: Dasselbe Bild wie vor 3 Stunden.

6,00 Uhr (am folgenden Tag, morgens): tot aufgefunden.

Sektion: Brustorgane ohne Befund. Dünn- und Dickdarm leicht injiziert, Blase prall gefüllt, Nieren sehr blutreich, Milz fleckig gezeichnet.

Mikroskopischer Befund: Lediglich die Milz zeigt das Bild einer außerordentlich starken Hyperämie, Pulpa und Follikel sind strotzend mit Blutkörperchen gefüllt; andere Organe weisen keine besonders hyperämischen Befunde auf.

Versuch 11.

Junge Katze von 600 g Gewicht.

11.49 Uhr: Kanüle eingebunden, Tier völlig normal.

12,01 Uhr: Injektion von 1,15 ccm Platinchloridlösung = 61 mg Pt pro Kilogramm Tier.

12,06 Uhr: Atmung wird oberflächlich, etwas verlangsamt.

12,16 Uhr: Ohne Besonderheiten.

12,26 Uhr: Wunde vernäht, Tier losgebunden, geringe Steifigkeit in den Hinterbeinen, sonst munter, läuft umher.

12,29 Uhr: Erbricht.

12,34 Uhr: » (wenig).

12,42 Uhr: Würgt, erbricht Schleim.

12,47 Uhr: Darmentleerung. Sehr wenig dünnflüssiger, grünlicher Stuhl, der tropfenweise entleert wird.

2,00 Uhr: Sitzt apathisch in sich zusammengekauert. Gang schwankend.

4,00 Uhr: In der Zwischenzeit geringe Mengen wässrigen, grünlichen Stuhls, sonst wie vorher.

6,15 Uhr: Liegt teilnahmslos im Käfig, bislang keine Nahrungsaufnahme, Atmung sehr oberflächlich und langsam.

7,00 Uhr: Tod. — Sektion ergibt nichts Besonderes, dagegen findet sich bei der mikroskopischen Untersuchung in der Milz derselbe stark hyperämische Befund wie bei 10.

Versuch 12.

Junger Hund von 1530 g Gewicht.

4,07 Uhr: Injektion von 1,5 ccm Platinchloridlösung = 31 mg Pt pro Kilogramm Körpergewicht. (Dauer der Einspritzung 3 Minuten.)

4,13 Uhr: Stark krampfhafte Atmung.

4,17 Uhr: Dünner gelber Stuhl.

4,18 Uhr: Wunde vernäht, Tier losgebunden, sehr elend, vermag sich nur mühsam aufrecht zu halten.

4,19 Uhr: Darmentleerung.

4,20 Uhr: Erbrechen.

4,24 und 4,25 Uhr: desgleichen.

4,25 Uhr: auch Stuhlgang.

4,29 Uhr: Erbrechen; sehr unsicher, geht mühsam umher.

4,31 Uhr: Erbrechen.

4,40 Uhr: Liegt unbeweglich auf der Seite.

5,00 Uhr: Hebt auf Anruf den Kopf, sonst apathisch.

5,15 Uhr: Erbrechen, etwas munterer.

5,31 Uhr: Sitzt aufrecht, etwas lebhafter.

6,00 Uhr: Reagiert auf Anruf.

6,40 Uhr: Apathisch.

11.00 Uhr abends: Sitzt teilnahmslos in einer Ecke.

6.00 Uhr morgens (am folgenden Tage): tot aufgefunden.

Sektion: Darm leicht gerötet, innen z. T. rote Mucosa. Lungen und Leber ohne Befund.

Mikroskopischer Befund: Nichts Pathologisches.

Versuch 13.

Erwachsene Katze von 3650 g Gewicht.

5,03 Uhr: Injektion von 3,6 ccm Platinchloridlösung = 32 mg Pt pro Kilogramm Körpergewicht. (Dauer der Einspritzung 3 Minuten.)

5,10 Uhr: Atmung sehr oberflächlich, Tier sehr unruhig.
5,18 Uhr: Wunde vernäht, Tier losgebunden.
5,21 Uhr: Tod.

Sektion: Lunge dunkelrot-violett, Schnittfläche dunkelrot, fleckig, z. T. infiltiert; Leber ohne Befund, Nieren sehr blutreich, Dünndarm stark rot verfärbt, Mucosa sammetartig, blaßkarmin.

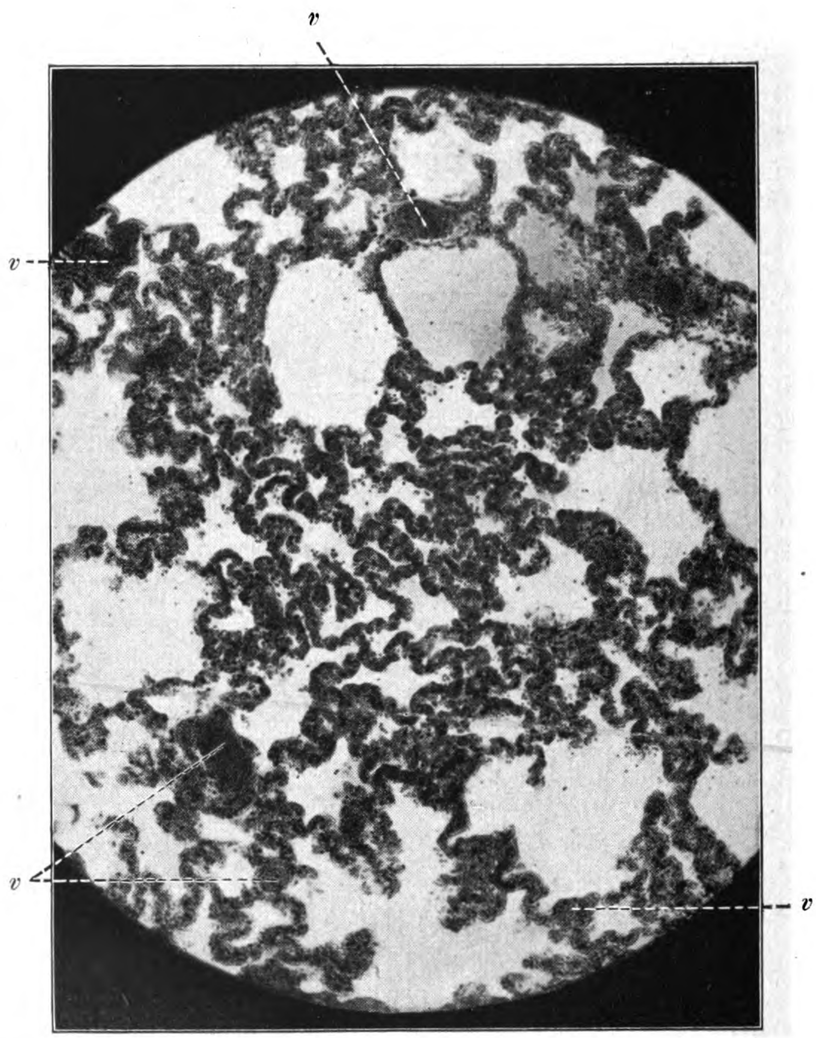


Abbildung eines Schnittes aus der Lunge von Versuch 13 (Katze). Mikrophotographie. Stark geschlängelte und erweiterte Kapillaren, prallgefüllte kleinste Venen (*v*).

Mikroskopischer Befund: Ausgesprochen starke Hyperämie in den Lungen, sehr stark gefüllte Kapillaren (vgl. Abbildung) und massenhaft freies Blut in den Alveolen.

Versuch 14.

Erwachsene Katze von 2300 g Gewicht.

11,40 Uhr: Einbinden der Kanüle. Tier normal.
11,50 Uhr: Injektion von 0,5 ccm Platinchloridlösung entsprechend 7 mg Pt pro Kilogramm Tier.
11,58 Uhr: Tod nach schwerer, kurzer Dyspnoe.
Sektion und mikroskopischer Befund ergeben nichts Besonderes.

Als Ergebnis dieser Versuche sei zunächst festgestellt, daß die Symptome und mikroskopischen Befunde nach Platinbehandlung, wo immer sie auftraten, durchaus gleichartig denen sind, die sich bei der Goldbehandlung ergaben: im Leben Störungen der Atmung und gelegentlich Krämpfe, nach dem Tode als einziger pathologischer Befund Hyperämien. Die Dosen müssen im allgemeinen größer sein, als beim Gold, um überhaupt Wirkungen zu zeitigen; bei verschiedenen Versuchen mit geringerer Dosierung war ja histologisch nichts nachweisbar. Weshalb bei einem Fall (12, Hund) auch trotz großer Dosis keine Wirkung festzustellen war, bleibt ungeklärt; ebenso ist nichts darüber zu sagen, weshalb bei dem einen Fall dies, bei dem anderen jenes Organ hauptsächlich, oder auch allein betroffen ist. Es verdient jedoch besonders betont zu werden, daß ich aus Mangel an anderem Material den größeren Teil der Platinversuche an jungen Tieren ausführen mußte. Zur Gewinnung eines endgültigen Urteils über die Reaktionsweise einzelner Organe oder vielmehr ihrer Kapillargebiete müßte eine große Reihe von Versuchen angestellt werden, was bei der schwierigen Materialbeschaffung heutzutage sehr erschwert ist. Auffallend ist unter allen Umständen, daß beim Platin die Befunde am Magen-Darmkanal stets fast ganz negativ waren, während doch alle früheren Autoren gerade am Verdauungstraktus die Hyperämien am ausgesprochensten vorfanden (s. die analoge Unstimmigkeit bei Gold). Ob in der durch die Ernährungsverhältnisse der Nachkriegszeit bedingten andersartigen Inanspruchnahme des Darmkanals bei Katzen und Hunden die Ursache liegt, ist fraglich. Glaublich erscheint es jedenfalls, wenn man bedenkt, daß man in diesen in Institutsgefangenschaft gehaltenen Tieren kaum mehr Fleischfresser vor sich hat, sondern Tiere, die, um überhaupt gesättigt zu werden, mit unverhältnismäßig großen Mengen Vegetabilien gefüttert und so zu unausgesetzter Verdauungstätigkeit gezwungen werden. In ihrer Lebensweise nähern sie sich also weit mehr als früher den Kaninchen an, bei denen auch früher der charakteristische Darmbefund trotz gleichartiger Vergiftung nie zu erheben war.

Sieht man einstweilen von den bislang nicht erwiesenen Ursachen ab, so steht fest, daß die Resultate meiner Platinversuche in vielem anders lauten, als die früher gemachten Erfahrungen erwarten ließen, — mag auch hinsichtlich der prinzipiellen Kapillarwirkung kein Unterschied bestehen. So wie beim Gold meine Beobachtungen in manchen Punkten von denen Heubners abweichen, so bestehen beim Platin mancherlei Differenzen zu den Befunden Keblers.

d) Versuche mit Kombination von Goldchlorid und Platinchlorid.

Da, wie in den vorhergehenden Zeilen besprochen, die Ergebnisse mit Gold und Platin in der Intensität der Wirkung hinter den früheren Resultaten zurückgeblieben sind, so wurden die beiden folgenden Versuche angestellt, um zu prüfen, ob durch eine Kombination des stärker, aber oft zu schnell letal wirkenden Goldes mit dem schwächer und langsamer wirkenden Platin, also durch ein besonders günstiges Verhältnis von Größe der Dosis und Dauer des Vergiftungsvorganges eine Steigerung der Wirkung erzielt werden könne. Ferner sollten die Versuche einer Vermutung nachgehen, die von Feldt geäußert wurde, daß nämlich durch Kombination mehrerer Metalle eine Verstärkung der Kapillarwirkung bedingt werden könne; er hält es z. B. für möglich, daß die früher von Heubner beobachteten Goldwirkungen durch Verunreinigung der damals verwendeten Präparate mit anderen Metallen zu erklären seien.

Versuch 15.

Katze von 2080 g Gewicht.

9,57 Uhr: Injektion von 0,49 ccm Gold- + 0,29 ccm Platinchloridlösung = 4,5 mg Au + 4,5 mg Pt pro Kilogramm Tier.

9,58 Uhr: Große Unruhe, krampfhafte Befreiungsversuche; Atmung erheblich beschleunigt.

10,00 Uhr: Atmung beschleunigt, sehr oberflächlich, krampfhaft, ruckweise.

10,02 Uhr: Atmung langsamer, zeitweiser Atemstillstand, wechselnd mit sehr tiefen Inspirationen.

10,03 Uhr: Wieder mäßig schnelle Atmung.

10,05 Uhr: Atmung oberflächlich, leicht beschleunigt.

10,10 Uhr: Wie 10,05 Uhr.

10,15 Uhr: Atmung von normaler Frequenz, oberflächlich.

10,30 Uhr: Atmung sehr langsam, einzelne krampfhafte Inspirationen.

10,33 Uhr: Tod.

10,45 Uhr: Sektion: In der Trachea reichlich schaumige Flüssigkeit; Lungen, besonders in den Unterlappen, stark dunkelrot-violett verfärbt.

Leber ohne Befund, Dünndarmserosa leicht bläulich verfärbt, -mucosa mit zahlreichen Sugillaten, im ganzen stark gerötet; Dickdarm ohne Befund.

Mikroskopischer Befund s. bei Versuch 16.

Versuch 16.

Katze von 2680 g Gewicht.

10,40 Uhr: Kanüle eingebunden; Atmung und Puls normal, Unruhe.

11,00 Uhr: Injektion von 0,42 ccm Gold- + 0,5 ccm Platinchloridlösung = 3 mg Au + 6 mg Pt pro Kilogramm Körpergewicht.

11,02 Uhr: Atmung wird erheblich beschleunigt.

11,03 Uhr: Atmung sehr schnell, oberflächlich, leichter Stridor.

11,06 Uhr: Dasselbe Bild, Unruhe.

11,10 Uhr: Atmung wieder langsamer, sehr krampfhaft, oberflächlich, Tier sehr unruhig.

11,12 Uhr: Atmung immer oberflächlicher.

11,15 Uhr: Unruhe, krampfhafte Befreiungsversuche.

11,17 Uhr: Tonischer Krampf; Atmung langsam, sehr oberflächlich, kurze klonische Krämpfe.

11,19 Uhr: etwa vier krampfhafte Inspirationen in der Minute mit starkem Stridor.

11,22 Uhr: Tod (Herz schlägt weiter bis 11,24).

11,30 Uhr: Sektion: Sehr große Thymus. Aus der Trachea reichlich schaumige, grünliche Ödemflüssigkeit, Lungenoberlappen feuerrot, Unterlappen tief purpurrot-violett gefleckt; Herz ohne Befund; Dünndarm leicht rosa gefärbt, -mucosa ohne Befund; Nieren blutreich.

Mikroskopischer Befund: Bei beiden Fällen übereinstimmend in den Lungen hochgradige Kapillarfüllung und -schlängelung, Alveolen stark mit freiem Blut angefüllt, elastisches Gewebe z. T. mehr oder weniger eingeengt, wirkliche Gefäßwandrupturen sind trotz genauester Durchmusterung, wie übrigens auch bei allen vorherigen Versuchen nicht nachweisbar. Andere Organe sind belanglos.

Diese beiden Versuche, bei denen sowohl makroskopisch wie auch histologisch hochgradige Hyperämien festgestellt sind, erweisen, daß bei Kombination beider Metalle auch eine entsprechend höhere gleichartige Wirkung die Folge ist. Man vermißt zwar auch hierbei die Bilder hochgradigster Wirkung, wie freies Blut in der Bauchhöhle bei Gold- und profuse Blutstühle bei Platininjektion, wie sie Heubner und Kebler als mehr oder weniger typisch geschildert haben. Auch steht fest, daß Gefäßzerreißungen gröberer Art, wie sie Heubner in seinen mikroskopischen Präparaten sah, nicht vorliegen. Diese Unterschiede lassen sich nicht leugnen; wichtiger jedoch als sie, die ja sicherlich nur gradueller Natur sind, ist auch bei diesen Versuchen die Bestätigung der einwandfrei feststehenden Kapillarwirkung. Eine gewisse Verstärkung der Wirkung scheint in der Tat vorzuliegen; doch ist der Unterschied gegenüber der Wirkung

der reinen Substanzen nicht so groß, daß man deren selbständige Wirkung auf die Kapillaren anzweifeln könnte. Es sei noch bemerkt, daß die beiden Versuche auch als Beweis für die einheitliche Wirkungsweise beider Metalle und damit zur Widerlegung der von Schultz (s. S. 280) aufgestellten Behauptung zu verwerten sind.

3. Versuche an Fröschen.

Ich schicke voraus, daß die Versuche im wesentlichen in genau derselben Weise ausgeführt wurden, wie Heubner dies von den seinigen ausführlich beschrieben hat[1]). Nur habe ich bei verschiedenen Versuchen statt des Mesenteriums auch die Schwimmhaut zur Beobachtung des Kapillargebietes benutzt. Dabei habe ich mit Vorteil mich des von W. Jakobj (19) für diese Untersuchungen beschriebenen Verfahrens bedient, das darin besteht, daß man die Schwimmhaut über kleinen dreieckigen Glasplättchen ausspannt, die ihrerseits auf einer größeren, gleichsam als Objektträger dienenden Glasplatte mit Kanadabalsam aufgekittet sind. Es wird durch dieses Verfahren die geringste Verletzung der Schwimmhaut vermieden und so dem Entstehen entzündlicher Hyperämien vorgebeugt, was für die Gold- und Platinversuche besonders von Wichtigkeit war.

Der springende Punkt bei diesen Versuchen war, die Schwankungen der Gefäßweite und der Zirkulation zu beobachten. Da in dem mir zur Verfügung stehenden Mikroskop ein Maßstab nicht anzubringen war, so war ich auf das Augenmaß mit seinen unverkennbaren Mängeln angewiesen. Um dabei die Gefahr der Autosuggestion zu beseitigen, habe ich die Beobachtung in fast allen Fällen durch Zeugen (Laien und Mediziner) kontrollieren lassen, die über den Zweck der Untersuchung von mir nicht orientiert wurden.

a) Versuche mit einer 0,1 %igen Goldchloridlösung.

Versuch 1.

Rana esculenta, kurarisiert, Kanüle in die rechte Vena femoralis eingebunden, Beobachtung am Mesenterium, mäßig schnelle Zirkulation.

12,04 Uhr: Injektion von 0,5 ccm.
12,05 Uhr: Zirkulation verlangsamt, Erweiterung der Kapillaren.
12,10 Uhr: Allmählich Stase eintretend.

Versuch 2.

Rana esculenta, kurarisiert, Beobachtung am Mesenterium.

11,16 Uhr: Injektion von 0,5 ccm.
11,17 Uhr: Kapillaren mäßig erweitert. Zirkulation schlecht.
11,20 Uhr: Stase.

1) Arch. f. exper. Path. u. Pharm. Bd. 56, S. 377.

Versuch 3.

Rana esculenta, kurarisiert, Beobachtung am Mesenterium
(Gefäße tiefschwarz pigmentiert).

4,42 Uhr: Injektion von 0,5 ccm.

4,43 Uhr: Gefäße erweitern sich, reichlich freies Blut im Gesichtsfeld; Zirkulation in den Kapillaren wie vor der Injektion.

4,50 Uhr: Kapillaren wieder enger.

4.51 Uhr: Zweite Injektion von 0,5 ccm.

4,52 Uhr: Abermals deutliche Erweiterung der Kapillaren, Zirkulation teils erloschen, teils sehr flott. Blutextravasate.

Versuch 4.

Rana esculenta, kurarisiert, Beobachtung am Mesenterium.

10,26 Uhr: Injektion von 0,5 ccm.

10,26 Uhr 30 Sekunden: Gefäßerweiterung.

10,27 Uhr 30 Sekunden: Zirkulation beschleunigt, Gefäße erheblich erweitert.

10,29 Uhr: Allmähliche Verlangsamung der Zirkulation.

10,31 Uhr: Zirkulation sehr langsam, Gefäße werden wieder enger.

10,32 Uhr: Stase.

Versuch 5.

Rana temporaria, kurarisiert, Kanüle in der linken Femoralvene;
Beobachtung der rechten Schwimmhaut.

3,46 Uhr: Injektion von 0,75 ccm.

3,47 Uhr: Erweiterung der Kapillaren, Verlangsamung der Zirkulation.

3,50 Uhr: Stase.

Versuch 6.

Rana temporaria, kurarisiert, Beobachtung an der Schwimmhaut des rechten Fußes.

4,11 Uhr: Injektion von 0,5 ccm.

4,13 Uhr: Langsame mäßige Erweiterung der Kapillaren, Zirkulation, die vor der Injektion sehr lebhaft war, kaum beschleunigt (Kapillarnetz sehr reichlich).

4,14 Uhr: An einigen Stellen freie Blutkörperchen (ohne Verletzung).

4,15 Uhr: Zweite Injektion von 1,8 ccm.

4,15 Uhr 30 Sekunden: Fast völlige Stase, Kapillaren scheinbar maximal erweitert.

4,16 Uhr: Langsam wieder in Gang kommende Zirkulation.

4,16 Uhr 30 Sekunden: Dritte Injektion von 1,0 ccm.

4,17 Uhr: Stase, andauernd.

Kapillaren sehr weit, fast völlig leer von Blutkörperchen (Tier lebt).

b) Versuche mit Platinchlorid (0,5—2,0 %ig).

Versuch 7.

Rana temporaria, kurarisiert. Beobachtung am Mesenterium.

12,50—55 Uhr: Zirkulation beschleunigt.

12,56 Uhr: Injektion von 0,75 ccm, 0,5 %ig.

12,58 Uhr: Zirkulation erheblich schneller, Gefäßweite unverändert.
1,00 Uhr: Zirkulation wieder wie vor der Einspritzung.
1,15 Uhr: Zirkulation mäßig.
1,16 Uhr: Zweite Injektion von 1,5 ccm, 0,5 %ig.
1,18 Uhr: Zirkulation mäßig beschleunigt.
1,21 Uhr: Zirkulation in den Kapillaren stockend, Lumen der Kapillaren deutlich etwas vergrößert.

Versuch 8.

Rana temporaria, kurarisiert, Beobachtung der Schwimmhaut.

11,22 Uhr: Zirkulation nicht besonders schnell.
11,24 Uhr: Injektion von 1,5 ccm, 1,0 %ig.
11,26 Uhr: Zirkulation nicht wesentlich schneller.
11,27 Uhr: Kapillaren erweitert, Zirkulation beschleunigt.
11,36 Uhr: Kapillaren weit, Zirkulation stockend.
11,40 Uhr: Wieder Verengerung, Zirkulation steht.
11,41 Uhr: Injektion von 1 ccm physiol. NaCl-Lösung.
11,42 Uhr: Stase.
11,43 Uhr: Geringe Zirkulation, Gefäße nicht erweitert.
11,46 Uhr: Zirkulation stockt (Stase).

Versuch 9.

Rana esculenta, kurarisiert, Beobachtung der rechten Schwimmhaut.

12,58 Uhr: Gute Zirkulation.
1,00 Uhr: Injektion von 1,0 ccm, 2 %ig.
1,01 Uhr: Nichts Besonderes, Zirkulation gut, Gefäße normal.
1,03 Uhr: Erweiterung, Zirkulation höchst beschleunigt.
1,05 Uhr: Kapillaren stark erweitert, Zirkulation langsamer.
(1,06 Uhr: Bild verwischt.)

Was die Versuche an Warmblütern durch Sektion und mikroskopische Präparate ergeben haben, das wird in dieser Versuchsreihe am lebenden Tiere bestätigt. Sowohl Gold als Platin bewirkte, in den Blutkreislauf gebracht, eine erhebliche Erschlaffung der Gefäßwände. Z. T. wurde Austritt von Blut ohne nachweisbare gröbere Verletzung festgestellt, und zwar auch an der Schwimmhaut, nicht nur an dem verletzlichen Mesenterium. Man beobachtet also Veränderungen an der Funktion der peripheren Kreislauforgane, wie man sie im allgemeinen als Folgen einer lokalen Einwirkung zu sehen gewohnt ist. Daß nicht allgemeine, zentral oder vom Herzen her bedingte Schädigungen der Zirkulation ausschlaggebend sind, dürfte durch die Konstanz der Kapillarerweiterung bei Inkonstanz der Strömungsveränderungen in den verschiedenen Versuchen hinreichend dargetan werden; wenn ferner in Versuch 3 die Zirkulation im Beobachtungsgebiet teilweise erloschen ist, teilweise sehr flott vor

sich geht, so ist dies schwer ohne die Annahme peripherer Einwirkungen auf die Kapillarwände zu verstehen.

Eine Eröffnung neuer Kapillarstrecken habe ich bei meinen Versuchen nie gesehen; übrigens hat auch Heubner dies früher keineswegs in allen Versuchen beobachtet (mündliche Mitteilung). Von welchen Faktoren es abhängt, daß diese interessante Erscheinung der Beobachtung zugänglich wird oder nicht, ist noch nicht zu übersehen.

Ganz allgemein hat die Gesamtheit der Versuche ergeben: Die Lokalisation der maximalen Wirkung beim Fleischfresser war zwar deutlich verschieden von den früheren Versuchen Heubners, auch war die gesamte Intensität der Wirkung zweifellos eine geringere; u. a. fehlten nachweisbare Gefäßzerreißungen, ferner wurde bei Fröschen die Eröffnung neuer Kapillarnetze nicht gesehen. Diese entschiedenen Differenzen werfen unbestreitbar neue Probleme auf. Jedoch ist mit Bestimmtheit auszusprechen, daß auch die von mir erhobenen Befunde kaum zu erklären sind ohne die Annahme einer peripher angreifenden weitgehenden Lähmung der kontraktilen Elemente der Kapillaren. Die auch von Heubner anerkannte zentrale Wirkung[1]) reicht nach allem, was wir über die Folge von Vergiftungen des Gefäßzentrums wissen, zur Erklärung der vorliegenden Befunde nicht aus. Auch erscheint bei der Geschwindigkeit des Vergiftungsprozesses die Auffassung unhaltbar, daß die Veränderungen der Gefäßweite nur die Folge primärer Änderungen des Zellstoffwechsels seien.

Zusammenfassung.

1. Gold und Platin sind in qualitativer Hinsicht durchaus gleichartig als Kapillargifte zu betrachten.

2. Die Kapillarwirkung besteht bei beiden Metallen in einer direkten Schädigung der Gefäßwände. Sie äußert sich einmal in Erschlaffung der kontraktilen Elemente, wie die Beobachtungen an Fröschen ebenso wie die Leichenbefunde gezeigt haben, außerdem wahrscheinlich in einer diffusen, über weite Strecken des Kapillargebiets ausgebreiteten Lockerung der Kittsubstanz (histologische Befunde von Blutungen per diapedesin).

Literatur.

1. Heubner, Über Vergiftung der Blutkapillaren. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1907, Bd. 56. — 2. Derselbe, Zur »Chemotherapie« der Tuberkulose

1) Vgl. Literatur Nr. 1, S. 380 und 394 unter IX, 2.

mit Gold. D. m. W. 1913, Nr. 15. — 3. Derselbe, Über die Wirkung von intravenösen Infusionen mit Aurum-Kalium cyanatum. Bemerkungen usw. M. m. W. 1913, Nr. 7. — 4. Orfila, Allgemeine Toxikologie. — 5. Aronowitsch, Beitr. zur phys. Wirkung des Goldes. Inaug.-Diss. Würzburg 1881. — 6. H. Schultz, Über Gold u. Platin, pharm. Studien. Inaug.-Diss. Dorpat 1892. — 7. Kebler, Über die Wirkungen der Platinverbindungen auf den tierischen Organismus. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1878, Bd. 9. — 8. Krogh, The supply of oxygen to the tissnes and the regulation of the capillary circulation. Journ. of Phys. 1919, Bd. 52, S. 409 und 457. — 9. C. Bruck und A. Glück, Über die Wirkung von intravenösen Infusionen mit Aurum-Kalium cyanatum bei äußerer Tuberkulose und Lues. M. m. W. 1913, Nr. 2. — 10. A. Feldt, Zur Chemotherapie der Tuberkulose mit Gold. D. m. W. 1913, Nr. 12. — 11. A. Mayer, Zur Chemotherapie der Lungentuberkulose. Ebenda Nr. 35. — 12. Derselbe, Zur Chemotherapie der Lungentuberkulose, experim. u. klin. Studien usw. Beiträge zur Klinik der Tuberkulose Bd. 32, Heft 2. — 13. Derselbe, Exper. u. klin. Studien über die Einwirkung von Borcholin (Enzytol) und Aurum-Kalium cyanatum auf den Ablauf der Lungentuberkulose. Med. Klinik 1914, Nr. 29. — 14. Junker, Zur Goldcyanbehandlung der Lungentuberkulose. M. m. W. 1913, Nr. 25. Bettmann in A. Mayer »Zur Chemotherapie der Lungentuberkulose« (s. Nr. 11). — 15. Pékanovich, Chemotherapeutische Versuche bei Lungentuberkulose. D. m. W. 1913, Nr. 28. — 16. Fühner und Rehbein, Untersuchungen über die Darmwirkung des Colchicins. Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmakol. 1916, Bd. 79, S. 1. — 17. Loewe, Pharmakol. Grundlagen für die Colchicumtherapie der Gicht. Therap. Halbmonatshefte 1920, S. 5. — 18. Lipps, Pharmakol. Untersuchungen in der Colchicinreihe II. Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmakol. 1920, Bd. 85, S. 235. — 19. W. Jakobj, Beobachtungen am peripheren Gefäßapparat unter lokaler Beeinflussung desselben durch pharmakologische Agentien. Ebenda 1920, Bd. 86, S. 49 u. 56f.

XV.

Aus der Medizinischen Klinik zu Bonn.
(Direktor: Prof. C. Hirsch.)

Die Regulation der renalen Wasserausscheidung im Rahmen des ganzen Wasserhaushaltes.

Von

Curt Oehme[1]).

(Mit 16 Kurven im Text.)

Die Absonderungstätigkeit der Niere ist im gesunden Körper den Bedürfnissen des Stoffwechsels stets angepaßt. Eine Regulation im Rahmen des Gesamthaushaltes ist besonders an Stoffen zu erwarten, die noch auf anderen Wegen den Organismus verlassen. Deshalb, und weil die einzelnen Teilfunktionen der Niere in großem Spielraum unabhängig voneinander variieren können (Breite der Konzentrationsänderung), erscheint es berechtigt, einen Stoff zu gesonderter Betrachtung herauszugreifen. Das gilt auch für das Wasser. Denn bei reichlicher Flüssigkeitszufuhr und hinreichendem Wasserbestande des Körpers wird der größte Teil des Harnwassers nicht als notwendiges Lösungsmittel für die zu eliminierenden anderen Substanzen ausgeschieden, sondern gewissermaßen um seiner selbst willen[2]). Andererseits fehlt eine Wasserdiurese in diesem Sinne ganz, wenn Wasser nicht oder nur knapp zugeführt oder im Körper zurückgehalten wird. Da die Grenze bei mittleren Harnmengen schwer bestimmt anzugeben ist, wird im folgenden unter Wasserdiurese nur die Bildung eines reichlichen hellen, hypotonischen Harnes verstanden.

1) Unter Mitarbeit von Margarethe Oehme und Hellmuth Strobell.

2) Diese begriffliche Trennung besteht zu Recht, obwohl es tatsächlich eine ganz reine Wasserdiurese nicht gibt. Es handelt sich vielmehr immer um Kombination von Wasser- und Salzwasserdiurese (Frey, Pflügers Arch. 1906, Bd. 112 und 120; Hashimoto, Arch. f. exper. Path. u. Pharm. 1914, Bd. 76, S. 367).

Drei Faktoren sind von vornherein für die Regulation der Wasserdiurese ins Auge zu fassen:

1. Das Angebot an die Niere wechselt je nach Ernährung und Stoffwechsel infolge Änderung der Durchblutung und der Blutzusammensetzung (Hydrämie, Änderung des Salzgehaltes);

2. das Zentralnervensystem könnte außer der vasomotorischen Wirkung die Absonderung beeinflussen;

3. Hormone regen möglicher Weise unter gewissen Umständen die Niere zur Wassersekretion an oder ändern ihre Bereitschaft dazu je nach Lage des ganzen Wasserhaushaltes.

Die altbekannte Tatsache, daß nach vorausgegangener, flüssigkeitsarmer Kost beträchtliche Wasserzulagen im Körper zurückgehalten werden, während sie nach flüssigkeitsreicher Ernährung zu starker Diurese führen, wurde uns schon vor mehreren Jahren besonders auffällig, als wir den sogenannten Wasserversuch bei Nierenkranken verschiedenster Art und bei gesunden Vergleichspersonen vornahmen. Hiervon ging unsere Fragestellung und experimentelle Anordnung aus. Inzwischen hat auch Siebeck[1]) auf eine gewisse praktische Bedeutung der Vorperiode für die klinische Nierenfunktionsprüfung hingewiesen. Dafür bietet übrigens schon die ältere physiologische[2]) Literatur mehrfach Hinweise, wenn auch, dem Experiment gemäß, in etwas anderer Form. Selbstverständlich liegt der Grund der Wasserretention nach Trockenkost in den Geweben. Nicht was hierbei sich abspielt, fragen wir, sondern vielmehr: welcher Mechanismus bewirkt, daß die Niere durch Art und Menge des abgesonderten Harnes diese Vorgänge in den Geweben in einer für den Organismus zweckmäßigen Weise unterstützt?

1. Kapitel. Das Angebot.

Da der Kreislauf das abzuscheidende Material heranschafft, so wird die Menge des Harns (oder eines Stoffes darin) bei der nur in verhältnismäßig engem Spielraum sich bewegenden Zusammensetzung des Blutes der Durchblutungsgröße proportional sein, vorausgesetzt, daß die Niere selbst immer gleichmäßig zur Tätigkeit bereit

1) D. A. f. kl. Med. 1919, Bd. 128, S. 173.

2) Haake und Spiro, Hofmeisters Beitr. z. ch. Phys. u. Path. II, 1902: Intravenöse Infusion isotonischer NaCl-Lösung bewirkt an Kaninchen eine stärkere Diurese bei voraufgehender salzreicher Fütterung. — Pototzky, Pflügers Arch. 1902, Bd. 91. — Ruschhaupt, Abhängigkeit der Wirkung von Diureticis auf NaCl-Ausscheidung vom Salzgehalt der Vorfütterung. Ebenda. — Dreser, Abhängigkeit der Purindiurese vom Wasserhaushalt. Ebenda 1904, Bd. 102.

bleibt. Nach schweren Wasserverlusten, die das Blut vermindern und eindicken[1]), versiegt der Harnfluß ebenso wie wenn der Kreislauf darniederliegt. Aber einige Tage Trockenkost, nach denen die diuretische Wirkung einer angemessenen Wassergabe bereits fehlt, führen wohl sicher nicht zu solch schweren Veränderungen der Zirkulation. Nach den besten Messungen[2]) ist die Niere während der Diurese nach intravenöser Einspritzung von Ringer-, Glaubersalz-, Zucker- oder Harnstofflösung manches Mal stärker durchblutet, recht oft aber auch nicht. Selbst wer auf dem Boden spezieller Theorien über die Harnbildung (Filtration, eventuell mit Rückresorption) stehend dem Kreislauf in der Niere eine grundsätzlich andere Bedeutung für die Organleistung zuspricht als bei den übrigen Drüsen, muß, um die Produktion des stark hypotonischen Harnes einer lebhaften Wasserdiurese zu erklären, deren Einsetzen oder Ausbleiben als Regulationsvorgang hier in Frage steht, Hilfsvorstellungen heranziehen; so Frey[3]) eine besondere Wassersekretion in den Tubulis, Cushny[4]) die Rückresorption einer »optimal fluid«, wobei in den »vitalen« Vorgang der Resorption — in das Wort »optimal« — die ganze Regulation für den Haushalt gelegt wird. Wir brauchen für unsere Frage nicht zu den Hypothesen über die Mechanik der Harnbildung Stellung zu nehmen, können aber aus allem folgern, daß die Änderung der Durchblutungsgeschwindigkeit, wenn auch die prompte Zuführung des gesamten abzuscheidenden Stoffes eine unerläßliche Vorbedingung und die Durchblutungsgröße ein Faktor für die tägliche Harnmenge ist, nicht das einzige oder wichtigste Mittel darstellt, die Funktion der Niere in den gesamten Wasserwechsel einzuordnen. Es wird allerdings noch sehr darauf ankommen, welchen Weg — bei gleicher Durchblutungsgröße in der Zeiteinheit — das Blut im Organ einschlägt. Denn es gibt auch in der Niere verschiedene Verbindungswege zwischen Arteriolen und kleinen Venen (Ludwig, Thoma, Eltze[5])) und A. Krogh[6]) zeigte neuerdings für den Muskel, wie ungeheuer der

---

1) C. Schmidt, Charakter der epid. Cholera. Leipzig, Mitau 1850.

2) Lamy und Mayer, Il. de phys. et path. gén. 1906, Bd. 8, S. 258 und 660. — Barcroft und Straub, Il. of physiol. 1910, Bd. 41, S. 145. — Knowlton, Ebenda 1911—12, Bd. 43, S. 224.

3) Frey, Pflügers Arch. 1906, Bd. 112.

4) Cushny, The Sekretion of Urine, Longmans, Green & Co. London 1917, S. 47: fluid best adapted for the tissues. Ferner S. 142: Die Vorstellung Cushnys, daß die Tubulizellen stets gleichmäßige, Lockeähnliche Lösung reabsorbieren, macht die verschiedenen Harnkonzentrationen nicht begreiflich.

5) M. m. W. 1919, 14. V.-B., S. 396.

6) Il. of physiol. 1918—19, Bd. 52, S. 458.

Spielraum der Kapillarendurchströmung infolge der so oft schon vermuteten, in kleinerem Rahmen auch schon verschiedentlich nachgewiesenen aktiven Tätigkeit ihrer Wandzellen (Stricker u. a.) ist, unabhängig vom Blutdruck und Kontraktionszustand der zugehörigen Arteriolen. Erscheint es namentlich in der Niere unmöglich, Kapillaraktivität und spezifische Organzelleistung von einander zu trennen, die wahrscheinlich auch durch zahllose lokale Reflexverbindungen wie durch Einflüsse von Stoffwechselprodukten (Barcroft an der Speicheldrüse u. a.) miteinander verkettet sind, so haben wir doch in der Nervdurchschneidung und -degeneration ein Mittel, den Nierenkreislauf — sehr wahrscheinlich auch seinen kapillaren Teil — erheblich zu verändern, und wir werden später sehen, daß trotzdem der Regulationsmechanismus erhalten bleibt.

Was leistet die Änderung der Blutzusammensetzung, die **Hydrämie**, für die Regulation? Eine Parallele zwischen Blutverdünnung und Harnmenge, namentlich bei intravenöser Flüssigkeitszufuhr, ist in den Zeitabschnitten des akuten Tierversuchs festgestellt (Magnus u. a.). Nicht allein vom Standpunkte der Ludwig-Starlingschen Theorie (— Vergrößerung der Differenz: Kapillardruck minus Druck der Plasmakolloide bei Blutverdünnung begünstigt die Filtration —), auch im allgemeinen liegt der Gedanke nahe, daß Überschuß eines Stoffes im Blut (einschließlich H_2O) die Niere zur Absonderung anregt. Hiervon kennt aber bereits die klassische exp. Nierenphysiologie gewisse Ausnahmen. Die Salz-Wasserdiurese nach intravenöser Zufuhr kann noch anhalten, wenn die Blutverdünnung bereits einer Eindickung gewichen ist. Neuerdings zeigte Veil[1]), daß bei manchen Kranken und auch bei einem Typ normaler Menschen nach großer Wasserzufuhr von vornherein oder nach einer kurzdauernden, geringen Senkung die Serumeiweiß- und Hämoglobinkonzentration ansteigt, was ihn dazu führte, eine »reflektorische« Einleitung des ganzen Wasserwechsels (nach Trinken) bei einer Kategorie von Menschen anzunehmen[2]). Ähnliche, auch von v. Monakow[3]) bestätigte Erfahrungen haben auch wir bei dem Versuche gemacht, die Funktionsprüfung rekonvaleszenter Nephritiker mittels der einmaligen Wasserbelastung durch gleichzeitiges Verfolgen der Blutkonzentrationsänderung zu verfeinern. Bevor hieraus aber eine Folgerung für unsere Frage: die zweckmäßige Ein-

1) D. A. f. kl. Med. Bd. 113, S. 255; Bd. 119, S. 380.

2) Nach Infusion hypertonischer Traubenzuckerlösung verläuft die Diurese auch anders als die Hydrämie. Nonnenbruch und Szyszka, Arch. f. exper. Path. u. Pharm. 1920, Bd. 86, S. 281. (Nachtrag bei der Korrektur.)

3) D. A. f. kl. Med. 1917, Bd. 122, S. 271.

stellung der Nierenleistung je nach der Vorperiode gezogen werden kann, schien uns wichtig, diese Grundlagen durch ausgedehnte Tierversuche zu verbreitern, da der Stoffwechsel der Vorperiode nicht immer berücksichtigt wurde und vor allem die Blutuntersuchungen am Menschen nie mit dem die Niere versorgenden arteriellen, sondern venösem oder kapillarem Blute vorgenommen werden.

Methodik.

Mehrtägige (bis 14) Vorperiode: Kaninchen mit Hafertrockengemüse gefüttert, einmal mit, später ohne Wasser (mit Sonde). Die Reihenfolge der verschiedenen Vorperioden wurde gewechselt. Gewicht, Harnmenge, N, NaCl laufend bestimmt. Die Gewichtskurve als Maß des Wasserbestandes reicht für unseren Zweck aus, wenn auch bei längerer Trockenperiode durch geringere Futteraufnahme Hungerstoffwechsel hinzutritt (die mittlere tägliche Futteraufnahme betrug z. B. bei 11 Trockentieren mit durchschnittlich 11 % Gewichtsverlust in 4,3 Tagen [im Mittel] während der Vorperiode 58,9 g; N-Ausfuhr pro Kilogramm und Tag 0,382 g; hingegen bei zehn »Wassertieren«: 118 g Futteraufnahme; 4,8 Tage Vorperiodendauer, 0,328 g N-Abgabe). Hauptversuche nach Vorperiode »Wasserversuch«: Laufende Blutuntersuchung vor und nach Wassergabe; in erster Serie Karotisblut. Vorher Gewöhnung an Aufbinden. Lokalanästhesie, verlustlose Entnahme mit langausgezogener Pipette (0,2—0,6 ccm), Versuchsdauer 4—5 Stunden. Spätere Serie: Blut aus Ohrvene, wobei, falls vor jeder Entnahme sehr kräftige Hyperämie, Resultate wie bei Karotisblut. Hier Tagesversuche. Harn anfangs in 1/2—1 stündlichen, später größeren Perioden abgegrenzt (Expression). Schlechte Bluter oder Tiere mit Darmstörung in wasserreicher Periode verworfen. Blut: Hb. nach Autenrieth-Königsberger; die Zahlen geben nur Vergleichswerte wieder. Einmal mußte der Keil, zweimal in der ganzen Zeit die Mischpipette (nie im Einzelversuch) gewechselt werden. Serumeiweiß refraktometrisch[1]) bestimmt. (Freie) Chloride mikro nach Bang (3—4 fache unter sich stimmende Zahlen). In Versuchsreihen zur Feststellung des Einflusses der Vorperiode (s. Tabelle) auf Blutzusammensetzung, wo mehr Blut zur Verfügung stand, vergleichsweise Methode von Koranyi[2]) (freies und gebundenes Cl) in 1—2 ccm Serum (Entfärbung von überschüssigem $KMnO_4$

---

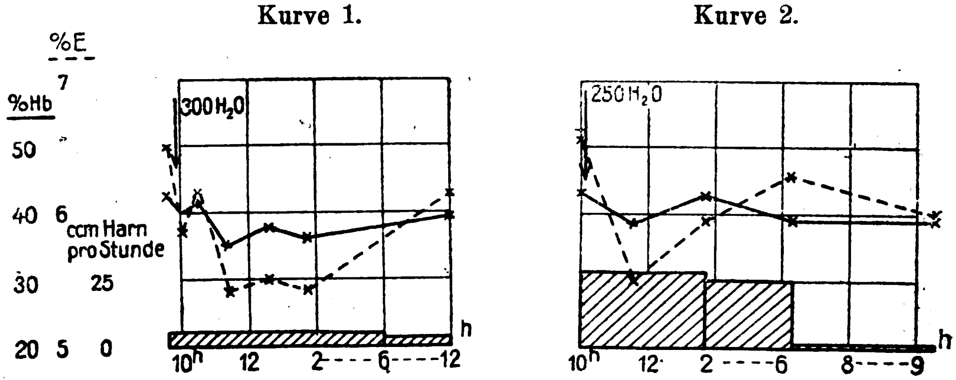
1) Über die Fehlerquellen, namentlich durch Änderung der Salzkonzentration, s. Reiß, Ergeb. D. i. Med. u. Kdhlkde. 1913, Bd. X, S. 531. Der Brechungsindex des Kochsalzes ist fast gleich dem des Eiweißes (1%ige Lösungen). Bei nicht salzarmem Futter liegt unter unseren Versuchsbedingungen die Cl-Konzentration des Serums (s. u. S. 313), auf NaCl berechnet, keinesfalls über 100 mg% höher nach Trockenperiode als normaler Weise und nach gleichzeitiger Darreichung mittlerer Wassermengen (100—250 ccm täglich). Die Eiweißkonzentration wird also bei Trockentieren höchstens um 0,1% zu hoch gefunden, was bei der Mehrzahl unserer Versuche mit geringerem Wasserverlust noch nicht erreicht wird und für unsere Ergebnisse keine Rolle spielt.

2) Ztschr. f. klin. Med. 1897, Bd. 33, S. 7.

durch kleinen Zuckerzusatz, Titration mit n/100 Lösungen). Obwohl etwas zu hoch liegend[1]), geben die Bangwerte den Gang der Cl-Konzentration richtig wieder.

Der Einfluß der Vorperiode auf die Blutzusammensetzung ergibt sich aus dem Vergleich der Werte, welche dieselben Tiere am Ende der verschiedenen Vorperioden zu Beginn der Hauptversuche zeigten (Tabelle 1a und 1b, Tabelle 2a und 2b, die Werte »vor«). Des Raumes halber kann nur ein kleiner Teil unserer Versuche reproduziert werden. Das Blut nimmt an der Wasserabgabe bei Trockenfütterung teil, die Werte für Hämoglobin und Serumeiweiß liegen bei stärkerem Wasserverlust stets, bei geringerem zumeist höher,

Kurve 1. Kurve 2.



Kaninchen 29. — 12. IV. 2140 g. Trockene Vorperiode (Nerven erhalten) 13. IV. 2420 g. s. Tab. 2a, Tier 29, Versuch I — 19. V. 2520 g. Feuchte Vorperiode (Nerven erhalten) 20. V. 2450 g. s. Tab. 2b, Tier 29, Versuch I

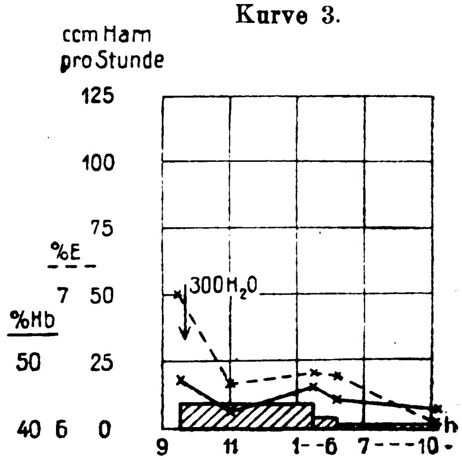
und man kann bei wiederholten Versuchen feststellen, daß die Bluteindickung in der Regel dem prozentualen Gewichtsverluste[2]) des Tieres ungefähr parallel geht, wobei sich jedoch Hämoglobin und Serumeiweiß, wegen anderer Momente, die sie beeinflussen, in verschiedener Weise ändern. Beim Vergleich der Tiere untereinander ist ein genereller Schwellenwert der Serumeiweißkonzentration, von dem der diuretische Effekt des Wasserversuchs abhinge, nicht zu

1) Obwohl wir die Kritik des Verfahrens durch Richter-Quittner (Bioch. Ztschr. Bd. 96, S. 98) anerkennen, haben wir doch in Vergleichsanalysen viel bessere Resultate mit Bang als jene angeben, während die von ihnen beschriebene Methode uns weniger Gutes geleistet hat.

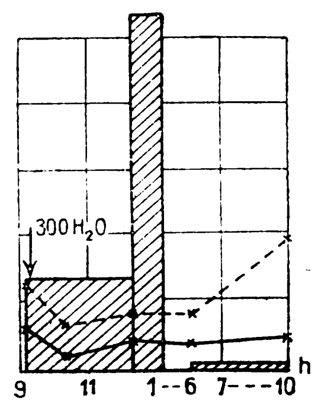
2) Je weiter zeitlich die Versuche auseinander liegen, desto ungenauer wird durch verschiedenes Anfangsgewicht zu Beginn der Vorperioden und durch die Abhängigkeit der Blutzusammensetzung vom allgemeinen Ernährungszustande der Vergleich. Das betrifft besonders die viel später liegenden Versuche 29. III, 33. IV der Tabelle 2a und b.

erkennen. Auch beim selben Tier (29 Tabelle 1a und 1b, Kurve 1 und 2) kann, wenn schon wir das nur selten fanden, bei nur mäßigem Wasserverlust am Ende der Vorperiode dieselbe Blutkonzentration bestehen wie nach feuchter Vorbehandlung bei völlig verschiedener Diurese im Wasserversuch. In den ersten Stunden nach Wasserzufuhr (in den Hauptversuchen) sinkt die Hämoglobin- und Serumeiweißkurve stark ab (Tabelle 1a und 1b, Spalte 9 und 10), nach vorausgegangener Bluteindickung bei den Trockentieren wesentlich mehr als bei den Wassertieren. Fehlt diese Voraussetzung (Kurve 1 und 2), so fehlt auch der Unterschied in der Senkung trotz typischen Verlaufs von Diurese und Wasserbilanz. Wenn auch im Mittel aller

Kurve 3.



Kurve 4.



Kaninchen 29. 5. VI 2070 g Trockene Vorperiode (Entnervt) 6. VI. 2290 g — s. Tab. 2a, Tier 29, Versuch II

16. VI. 2585 g Feuchte Vorperiode (Entnervt) 17. VI. 2460 g — s. Tab. 2b, Tier 29, Versuch II

Versuche die Differenzen zwischen den Ausgangswerten (je nach Vorperiode) durch die eintretende Blutverdünnung nicht ganz ausgeglichen werden (vgl. Tabelle 1a und 1b, Spalte 5 und 9, 6 und 10 unten), so findet sich das doch häufig in Einzelbeispielen (Kurve 1 und 2, 5 und 6). Darf man bei zeitlich nahen Versuchen und bestem Zustande des Tieres, der eine Störung im regelmäßigen Verlauf der Hämoglobinauf- und abbauprozesse unwahrscheinlich macht, im Hämoglobingehalt ein relatives Maß seiner Gesamtblutmenge erblicken, so heißt das Ergebnis dieser Versuche also, daß bei gleicher Blutmenge und gleichem Serumeiweißgehalt (d. i. gleiche Hydrämie) eine sehr verschiedene Diurese je nach Vorperiode erfolgt. Es hat also die Hydrämie nur geringe Bedeutung als regulierende Funktion für die **Einleitung** der Wasserdiurese. Bemerkenswerterweise kommt

Tabelle 1a.

Trockene Vorperiode.

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Tier	Tage der Vorperiode	Gewichtsänderung der Vorperiode[1]) in %	Gewicht am Versuchstag in g	Blut am Versuchstag						% Wasserbilanz[2]) in g	Stundenmittel[3]) in ccm	Tagesharn in ccm	Wassergabe in ccm
				Beginn		nach 24 Stunden		größte Änderung					
Nr.				Hb in %	SE in %	Hb in %	SE in %	Hb in %	SE in %				
46	7	— 15	2400	38,8	8,07	34,5	6,53	— 4,3	— 1,54	+ 1,1	6,1	61	250
54 I	6	— 10	2380	54,2	8,28	51	7,84	— 8,4	— 2,12	+ 4,7	2,6	44	250
56	4	— 11	1950	57,8	7,89	53	6,81	— 10,6	— 1,77	+ 2,7	3,9	32	200
69	5	— 10,5	2820	55,7	7,46	60,2	6,77	— 5,4	— 1,23	+ 1,7	2,6	53	200
83	5	— 8,6	3610	48,4	8,60	39,7	7,73	— 9,4	— 1,40	+ 0,3	4,09	59	200
Mittel aller Tiere (21)	—	—	—	47,9	**7,62**	44,8	**7,11**	— **7,3**	— **1,43**	+ **2,60**	—	—	—

1) Nach Erfahrungen an manchen anderen Tieren (Tauben, Nothwang) und bei Durstkuren erscheinen diese Wasserverluste schon recht hoch. Tatsächlich werden aber Wasserabgaben von 10—15% von Kaninchen sehr gut vertragen. Erst bei Gewichtsverlusten von etwa 15—25% bemerkt man leichte Störung im Allgemeinbefinden. Dies gilt natürlich nur für Tiere, welche nicht, wie im Winter häufig, durch die zufällige trockene Stallfütterung bereits relativ wasserarm in den Versuch kommen.

2) Wasserbilanz am Versuchstag: = Endgewicht — Anfangsgewicht + Kot — Futteraufnahme. Wasserbilanz und extrarenale Abgabe (s. Tabelle 2) wurden wegen der Beziehung letzterer zur Oberfläche auf ein mittleres Gewicht prozentisch berechnet, das sich aus den Gewichten nach den verschiedenen Vorperioden für jedes Tier ergab.

3) Mittelwert der ersten 4 Stunden nach Wassergabe.

Tabelle 1b.

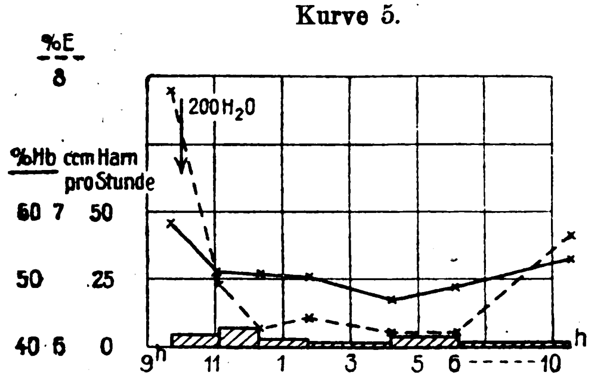
Wasservorperiode.

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Tier	Tage der Vorperiode	Gewichtsänderung der Vorperiode in %	Gewicht am Versuchstag in g	Blut am Versuchstag						% Wasserbilanz in g	Stundenmittel in ccm	Tagesharn in ccm	Wassergabe in ccm
				Beginn		nach 24 Stunden		größte Änderung					
Nr.				Hb in %	SE in %	Hb in %	SE in %	Hb in %	SE in %				
46	6	+ 14,6	2750	37,0	6,23	38,7	6,40	— 0,8	— 1,13	— 4,0	28,0	282	300
54 I	7	+ 12,6	2470	44,5	6,81	43,5	6,66	— 3,8	— 0,86	— 7,0	8,5	160	200
56	5	+ 9,8	2140	52,7	7,02	53,7	7,74	— 1,9	— 1,12	— 5,1	23,3	212	200
69	4	+ 9,9	3100	50,8	6,66	55,1	7,62	— 4,3	— 0,93	— 5,2	35,9	218	200
83	7	+ 10	3980	38,8	7,12	38,0	7,45	— 3,3	— 0,57	— 7,1	26,3	290	200
Mittel aller Tiere (17)	—	—	—	43,6	**6,72**	43,2	**7,03**	**— 4,7**	**— 0,96**	**— 5,8**	—	—	—

aber beim Kaninchen nach Wassergabe stets eine Blutverdünnung zustande, während, wie oben erwähnt, diese beim Menschen nicht so regelmäßig einzutreten scheint. Ob bei Gleichheit der Blutmenge (Hämoglobinwerte) auch die Nierendurchblutung nach verschiedener Vorperiode dieselbe ist, hängt von der Blutverteilung im Körper ab, worauf wir noch im zweiten Kapitel zurückkommen.

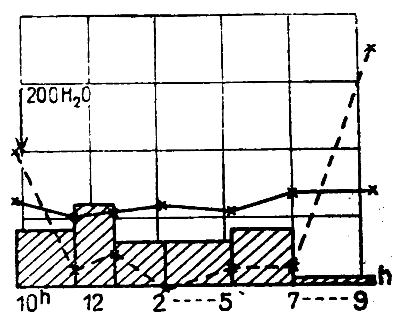
Das Angebot könnte schließlich noch durch die Dauer der Hydrämie variiert werden. Darauf sind nun aber die ausgeschiedenen Wassermengen in umgekehrtem Sinn von größtem Einfluß. Infolgedessen wenden sich bei den Wassertieren die Hämoglobin- und Serumeiweißkurven oft schon früher nach oben als bei den

Kurve 5.



Kanin-chen 56 24. VII. 1950 g Trockene Vorperiode (Nerven erhalten) s. Tab. 1a 25. VII. 2075 g

Kurve 6.



28. VII. 2140 g Feuchte Vorperiode (Nerven erhalten) s. Tab. 1b 29. VII. 2105 g

trocken gefütterten. Bis zum nächsten Morgen ist dies abgesehen von unbedeutenden individuellen Schwankungen, unter denen eine leichte Abwärtsbewegung in der zweiten Hälfte des Versuchstages[1]) oft hervortritt, für beide Gattungen der Fall (vgl. auch Spalte 10 und 8, 9 und 7, Tabelle 1). Bei den Trockentieren liegt der dann

1) Über zwei Phasen der Hydrämie nach intravenöser Infusion hypertonischer Flüssigkeit s. Lipschitz, Die osmotischen Veränderungen des Blutes nach Infusion hypertonischer Traubenzuckerlösung. Arch. f. exper. Path. u. Pharm. 1920, Bd. 85, S. 359. Nach Trockenfütterung ist die zweite Phase verlängert und nach 24 Stunden in den Versuchen von Lipschitz noch nicht abgeklungen. Trockentiere halten nach eigenen Versuchen auch aus hypertonischer ($2^1/_2$ facher) Ringerlösung (peroral) meist etwas Wasser zurück, wenn auch natürlich viel kümmerlicher als nach reiner Wassergabe. Es kommt dabei leicht zu klinisch sichtbaren Störungen im Befinden, genau wie nach den hypertonischen uckerinfusionen. Ein Tier zeigte mehrere Tage später Ascites.

erreichte Endwert des Hämoglobins (Spalte 7) fast immer etwas tiefer als der anfängliche entsprechend der allgemeinen Wasserretention (stets positive Wasserbilanz, Spalte 11, Tabelle 1a); doch kommt das auch bei den Wassertieren mit regelmäßig negativer Bilanz, also überschießender Diurese, vor, obschon hier häufiger der Ausgangspunkt wieder erreicht und zuweilen überschritten wird. Daß die Konzentration der Serumeiweißkörper bei den Wassertieren nach etwa 24 Stunden (Spalte 8, Tabelle 1b) häufig die anfängliche Größe übertrifft (z. B. Ende Kurve 6), was auch im Durchschnittswert aller Versuche sich spiegelt, ist nicht eine unmittelbare Folge des Wasserverlustes, sondern wird bewirkt durch eine erst nach dem Abklingen der größten Harnflut einströmende, offenbar ziemlich eiweißreiche Flüssigkeit (Lymphe?). Denn die Hämoglobinkonzentration bleibt z. B. in der wiedergegebenen Kurve (6) bei nur noch kleiner Harnabsonderung genau konstant, von 7 Uhr abends bis zum anderen Tage. Trotz überschießender Diurese kann nach 24 Stunden der Serumeiweißgehalt auch tiefer, bei Trockentieren trotz der Wassereinsparung gelegentlich auch höher sein als zu Beginn. Der gesetzmäßig verbundene Vorgang von Wasserbilanz und Diurese ist also auch hier nicht streng durch die Änderung des Wassergehaltes der Blutflüssigkeit bestimmt. Im Eiweiß- bzw. Wassergehalt des Serums kommen eben außer der Wasserabgabe in den Harn oder in die Gewebe auch Verschiebungen von Eiweiß bzw. eiweißhaltiger Flüssigkeit zwischen Blut und Organen zum Ausdruck.

Zu einer genauen prozentischen Berechnung der Verschiebung von Eiweiß mit dem Wasser, dessen mindestens teilweiser Übertritt ins Gewebe bei den Trockentieren schon durch die Retention bewiesen ist, fehlt in unsern Versuchen die Kenntnis des Blutkörperchenvolums. Doch ergibt sich auch für einen sehr weiten Spielraum der wahrscheinlichen Werte zumeist dieselbe Richtung und Größenordnung der Eiweißwanderung. Beispiel: 1. und 4. Wert aus Kurve 1. Aus 100 Blut 1 werden entsprechend der Hämoglobinänderung $\frac{100}{35} \times 42{,}5 = 121{,}4$ Blut 4. Angenommen, das Blutkörperchenvolum des Trockentieres sei 60 Vol.-%, Plasma (Serum) 40 %. Aus 40 Serum 1 werden nach dem Verhalten der Serumkonzentration $\frac{40}{5{,}4} \times 6{,}5 = 48{,}1$ Serum 4. $48{,}1 + 60$ Blutkörper $= 108{,}1$ Blut 4. Tatsächlich sind 121,4 geworden, also $\frac{(121{,}4 - 108{,}1)}{100} \times 5{,}4 = 0{,}71$ g Eiweiß auf je 100 Blut eingetreten. Nimmt man 30 oder 60 %-Volumen Serum für 1, so folgt 0,83 bzw. 0,5 g prozentischer Eiweißeintritt. Ganz kurz zur Raumersparnis sei das Ergebnis aller Rechnungen zusammengefaßt: Es kann, entsprechend Starlings osmotischer Theorie, Wasser

ohne Eiweiß zwischen Gewebe und Blut ausgetauscht werden[1]). Aber häufig wandert dabei Eiweiß in kleinen, doch außer Fehlerbreite liegenden Mengen mit; zu Beginn des Wasserversuchs nach trockener wie feuchter Vorperiode am häufigsten ins Blut, später öfters in umgekehrter Richtung, namentlich bei Trockentieren. Nach Scotts[1]) Versuchen stammt bei Zunahme des Eiweißes während der Blutverdünnung nur ein Teil davon aus den Blutzellen. Natürlich kann, wenn Eintritt ins Blut erfolgt, der Weg durch die Kapillarwand nicht vom Lymphstrom unterschieden werden, doch ist ersterer für Verschiebungen unmittelbar nach Wassergabe wohl wahrscheinlicher, letzterer mehr für die spät erfolgende, oft große Zunahme bei Wassertieren (s. o.) als Ursache anzunehmen. Abgesehen hiervon besteht kein durchgreifender, regelmäßiger Gegensatz je nach Vorperiode und Diurese in diesen Eiweißbewegungen. Es erweisen sich also auch hier die den Eiweiß- bzw. Wassergehalt des Blutes betreffenden Prozesse in gewissem Ausmaß als unabhängig von der Regulation der Wasserausscheidung.

Der Eiweiß-, bzw. Wassergehalt des Serums dürfte ferner vom Eiweißbestande des Organismus abhängen. Wenigstens sehen wir bei manchen Krankheiten (Anämie, Chlorose, kachektische Prozesse) Hydrämieen, die, soviel wir bisher über die Gesamtblutmenge dabei wissen, wohl als Hypalbuminosen aufzufassen sind. Hierbei braucht nach der klinischen Erfahrung die Regulation der renalen Wasserausscheidung nicht gestört zu sein.

Auch an eine Bedeutung der Geschwindigkeit, mit der die Blutverdünnung je nach Art der Vorperiode eintritt, könnte man denken. Denn intravenöse Einspritzung reinen Wassers erzeugt etwas Diurese nur, wenn sie sehr langsam und in kleiner Menge erfolgt, andernfalls hemmt sie die Harnabsonderung stark[2]). Messungen der Resorptionsgeschwindigkeit je nach vorausgehendem Stoffwechsel liegen, soviel wir sehen, nicht vor. Daß die Resorption bei Wassertieren viel langsamer erfolgt, wird unwahrscheinlich durch den sehr rasch nach Zufuhr beginnenden Harnfluß[3]). Auch abgesehen von den

1) Scott, Tissue Space absorption. Jl. of physiol. 1915—16, Bd. 50, S. 157. Baylis nimmt auf Grund dieser Versuche an, daß, abgesehen von gewissen Bezirken wie in der Leber, die Kapillarwand für Kolloide undurchlässig sei (Jl. of pharm. a. therap. 1920, Bd. 15, S. 1 und 29, zitiert nach Ber. d. ges. Physiol. II, 1, 1920, S. 44). Hingegen Eiweißaustritt nach Infusion von Salzlösungen bereits von Ludwig und Magnus nachgewiesen (Arch. f. exper. Path. u. Pharm. Bd. 44, S. 97).

2) Frey, Pflügers Arch. Bd. 120, S. 136. — Hashimoto, a. a. O.

3) Es besteht allerdings die Möglichkeit, daß das Harnwasser zunächst nicht das zugeführte und resorbierte ist. Es könnte sich z. B. um Wasser handeln, das beim Salzeintritt in den Darm während der Resorption im Blute gleichsam zur Ausscheidung frei wird. Aber der Verlauf der Blutchlorwerte (s. unten) zeigt, daß allenfalls in den Darm abgegebenes Salz sofort wieder aus den Geweben

größeren Geschwindigkeitsunterschieden bei intravenösen Einläufen läßt sich der natürliche Weg der Zufuhr damit in keiner Weise vergleichen, weil hierbei infolge der Austauschvorgänge im Darm stets Salzlösung ins Blut gelangt, während bei jenen das reine Wasser sehr wahrscheinlich durch Elektrolytentzug und Änderung des Zustands der Kolloide schädlich wirkt.

Weiterhin ist bei der bekannten, großen Abhängigkeit des Wasserhaushalts vom Salzstoffwechsel, wobei das Kochsalz die weitaus größte Rolle spielt, zu prüfen, ob etwa der Salz-, namentlich Chloridgehalt des Blutes je nach Vorperiode und Ausfall des Wasserversuchs sich gesetzmäßig ändert.

Bei nicht salzarmem Futter bleibt die Chlorausscheidung der Trockentiere hinter derjenigen der Wassertiere zurück, sobald der Wasserverlust im Durchschnitt 10 % überschreitet; in einer Versuchsreihe (10 Tiere) betrug sie 0,038 g je Tag und Kilogramm Tier (mittlere Gewichtsabnahme 19 %) gegen 0,129 g der Wassertiere. Der Chlorgehalt des Serums am Ende der Vorperiode lag entsprechend in Mittel bei 397, (Einzelwerte 365—417), bezüglich 349, (346—358) mg %, d. h. höher bei den Trockentieren; in einer zweiten Serie (9 Tiere) bei gleichem Futter (s. o. Methodik), aber täglicher Salzgabe von 2 g mit Sonde (in 10 ccm Wasser) belief er sich auf 392, (382—412) (mittlere Gewichtsabnahme 24 %); bezüglich 345, (340—356) mg %, wenn das Salz mit 150 ccm Wasser verabreicht wurde. Trotz noch salzreicherer Kost waren also die mittleren absoluten Werte sowie die Differenzen je nach Wassergabe die gleichen. Von der Mehrzahl unserer Trockentiere sind diese hohen Werte nicht erreicht worden, da die Wasserverluste absichtlich niedriger, im Mittel — 12 % (— 3 bis — 20 %) gehalten wurden.

Eine Hemmung der Wasserdiurese durch erhöhte Salzkonzentration anzunehmen, steht nicht im Einklang damit, daß nach den sehr zahlreichen Diureseversuchen mittels intravenösen Einlaufs von Salzlösungen, abgesehen von der Blutverdünnung, die Salze selbst, sobald sie nicht in das Gewebe sofort abströmen, den wassersekretorischen Apparat der Niere erregen[1]). Auch fällt die Konzentration bei den Trockentieren nach Wassergabe sehr rasch auf Werte, wie sie bei den Wassertieren bestehen (Senkungen in vier Versuchen — 36, — 56, — 22, — 17 mg %[2])). Nach Aderlaß tags zuvor fand sich zweimal

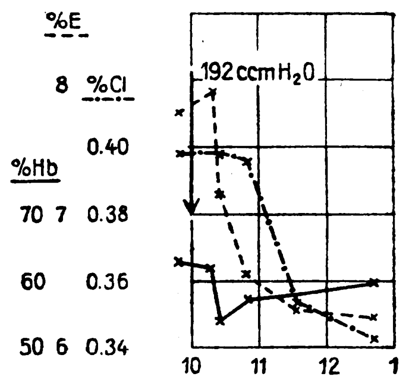
ersetzt wird. Der Mechanismus der Aufsaugung dürfte im Grunde für Trocken- und Wassertiere gleich sein. Dieser einleitende Vorgang kann deshalb, auch bei Berücksichtigung des kleinen Unterschiedes im Chloridgehalte des Blutes je nach Vorperiode (s. unten) zur Erklärung der großen, bleibenden Differenz der Nierentätigkeit nicht herangezogen werden.

1) Z. B. Magnus, Arch. f. exper. Path. u. Pharm. 1900, Bd. 44, S. 430. — Frey, Pflügers Arch. Bd. 120, S. 115 u. a. m.

2) Trotz dieser prozentualen Abnahme erfolgte absolut in drei dieser Versuche Cl-Eintritt ins Blut aus den Geweben (s. oben).

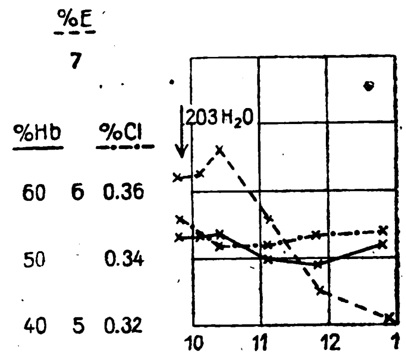
hiervon eine Ausnahme (normaler Anfangswert, keine Senkung). Hingegen bleibt bei den Wassertieren die Chlorkonzentration in den ersten Stunden des Wasserversuchs konstant oder steigt etwas (+ 12, + 24, + 15, — 6, mg $^0/_0$) (Kurve 7 und 8[1])). Aber ebensowenig wie in der absoluten Größe des Cl-Gehalts wäre es zutreffend in dieser verschiedenen Richtung der Konzentrationsverschiebung ein wesentliches Moment für die Wasserdiurese je nach Vorperiode zu erblicken. Kurve 9 und 10 zeigen wie verschieden die Dinge je nach Versuchsbedingungen liegen können. Gibt man einem Trockentier Ringerlösung, so erzeugt dies, wie zu erwarten, ebensowenig Diurese wie

Kurve 7.



Kaninchen 52 17. VIII. 2500 g
Wenige ccm Harn
Trockene Vorperiode (Carotisblut)
— 16 $^0/_0$ Gewichtsverlust in der Vorperiode

Kurve 8.



Kaninchen 48 14. VIII. 2640 g
Sehr reichlich Harn
Feuchte Vorperiode (Carotisblut)
18. VIII. 2660 g

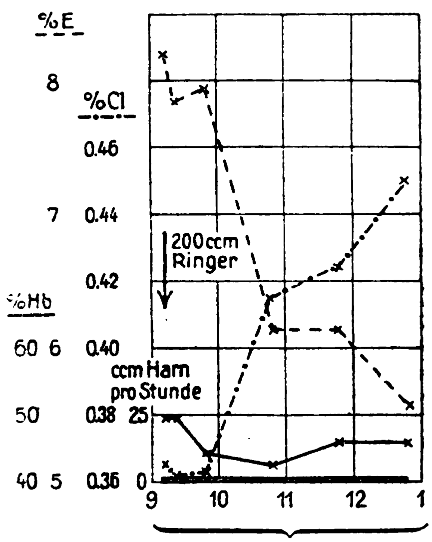
Wassereingießung, die Chlorkonzentration im Serum steigt aber an (Kurve 9, zwei Versuche). Andererseits folgt auf Wassergabe bei einem mit Ringerlösung täglich vorbehandelten Tier lebhafte Diurese unter Absinken des Blutchlors (Kurve 10, zwei Versuche am selben Tier[2])). Ähnlich fanden, ohne Berücksichtigung der Vorperiode,

1) In diesen Versuchen mit absichtlich starken Salzschwankungen wird die refraktometrische Eiweißbestimmung um etwa $^2/_{10}{}^0/_0$ ungenau, was wenig bedeutet gegenüber den größten Konzentrationsänderungen. Der Meßfehler ist für unsere Folgerung ohne Bedeutung. Es tritt zweifelsohne stets beträchtliche Hydrämie ein (s. Anmerkung 1, S. 305).

2) Feucht vorgefütterte (Rüben und Hafer) Kaninchen haben nach Zufuhr von Wasser oder Ringerlösung gleichstarke Diurese (2stündliche Portionen und Tagesmenge; 4 Versuche). Am Menschen findet Brunn (Ztbl. inn. Med. 1920, Nr. 38) Abnahme der Harnmenge nach Wassertrinken bei 0,9 $^0/_0$ NaCl-Zulage um

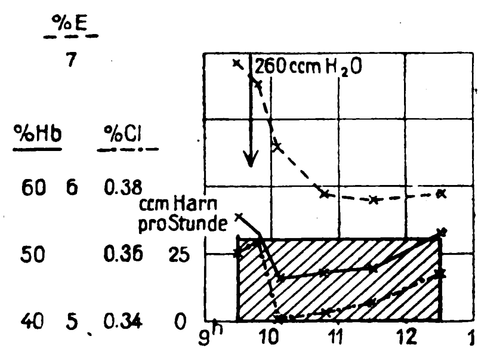
Priestley und Haldane[1]) bezüglich der Gesamtelektrolyte des Blutes bei starker Diurese nach Wassertrinken Abnahme der elektrolytischen Leitfähigkeit, bei hypotonischer Harnflut nach Trinken einer isotonischen Salzlösung Zunahme derselben. Die eigentümlichen Beziehungen der Diurese zu dem Wasser- und Salzgehalt des Blutes treten noch in folgenden Beispielen stark hervor. Bei täglicher Darreichung einer hypertonischen Salzlösung (Ringer $2^1/_2$fach 200—250 ccm täglich; keine Darmstörung) steigt in der Vorperiode der Serumchlorwert an, die Ausscheidung erreicht erst in einigen Tagen die Zufuhrgröße, und es findet nach jeder Eingießung unter vorübergehender Zunahme der Chloride im Serum eine lebhafte Salzwasserdiurese statt (vgl.

Kurve 9.



Kaninchen 26 27. III. 1902 g — 4 ccm Harn Trockene Vorperiode (Carotisblut) — 5% Gewichtsverlust in der Vorperiode

Kurve 10.



Kaninchen 51 12. VIII. 3250 g Vorperiode: 250 ccm Ringer täglich (Carotisblut)

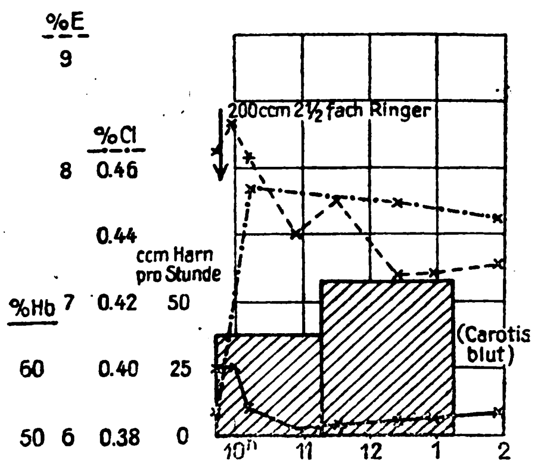
Kurve 11), bei der jedoch keineswegs die höchste Chlorkonzentration des Harns erreicht wird, die möglich ist (2—3% NaCl; bei Trockenfutter und täglicher Salzgabe von 2 g enthält der Harn oft bis über 4%). Reines Wasser nach der gleichen, salzreichen Vorperiode wird hingegen vom Tier gespeichert; die vorher große Harnmenge fällt auf das Minimum eines Dursthahrnes (z. B. in zwei Versuchen von 144 bzw. 170 auf 35 ccm Tagesmenge), obwohl Hydrämie (und Plethora)

50%. Übrigens ist auch nach Brunn weder die Hydrämie noch der Chloridgehalt des Blutes der Diuresereiz im »Wasserversuch«. (Nachtrag bei der Korrektur.)

1) Jl. of physiol. 1915/16, Bd. 50, S. 306.

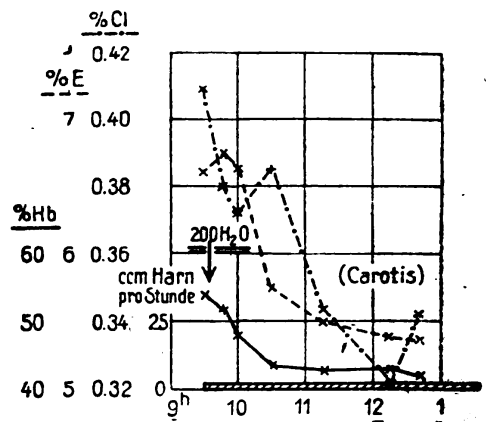
eintritt (Kurve 12). Chlor im Serum sinkt steil ab; trotzdem geht, bei Wasserretention, die Entsalzung in gewissem Umfang weiter, denn die Harnkochsalzkonzentrationen, die allerdings an diesen »Wassertagen« nach Salzwasservorperiode sehr wechseln (in fünf Versuchen: 0,23, 0,58, 1,0, 1,9, 5,4, 8,7 %[1])), können, wenn zuvor Salz im Körper zurückgeblieben war, recht hoch liegen. — So durchsichtig diese Vorgänge im Salz- und Wasserwechsel vom teleologischen Standpunkt sind — denn das mit hypertonischer Lösung vorbehandelte Tier ist eben relativ zu seinem Salzbestand wasserarm —, so wenig ist es der Mechanismus, der sie vermittelt, namentlich was das Verhalten

Kurve 11.



Kaninchen 7 26. III. 3072 g Vorperiode: 200 bis 280 ccm $2^1/_2$ fach Ringer täglich

Kurve 12.



Kaninchen 23 8. III. 2452 g Vorperiode: 200 bis 250 ccm $2^1/_2$ fach Ringer täglich

8. III. Tagesharn 35 ccm 8,7% NaCl

der Niere dabei anbetrifft. Daß jedenfalls die Ausscheidung der Niere nicht in einfacher Weise durch die Änderung der Blutzusammensetzung bedingt ist, erhellt nicht nur für die Wasser-, sondern aus dem letzten Beispiel auch sehr deutlich für die Chlorabsonderung. Etwas Ähnliches fand auch Tropp[2]) unter allerdings eingreifenderen und komplizierteren Bedingungen (Narkose, Injektion von Glykokoll und Benzoësäure usw.): während eines intravenösen Einlaufs einer 2,7 % NaCl-Lösung blieb die Blutchlorkonzentration konstant, Serum im Blute nahm zu, Chlor im Harn stieg dauernd an bei fallendem Werte für Serum.

1) Den letzten Wert geben wir nur mit Vorbehalt; er konnte in ähnlicher Höhe nicht reproduziert werden.

2) Tropp (unter Asher), Zeitschr. f. Biol. Bd. 45, S. 144.

Wie für die Salze, trifft auch für die anderen chemisch bekannten Stoffe des Blutes (Zucker, Harnstoff usw.) zu, daß Änderung ihrer Konzentration im Blut in vielen Fällen nicht im Sinne der Regulation des Wasserhaushalts, sondern ihr entgegen wirkt. Wir beschränken uns auf das Verhalten des Reststickstoffs[1]). Die nach feuchter Vorperiode, wie zu erwarten, normalen[2]) Werte (21—35 mg, sechs Versuche) erhöhen sich bei mittleren Wasserverlusten der Trockentiere, wie sie für die Mehrzahl unserer Versuche innegehalten wurden (10—12 %), nicht (fünf Versuche). Erst bei weiterem Dursten (bis 25 % Verlust beobachtet) steigt der RN an (bis 98 mg % beobachtet). Bei den alsdann noch ausgeschiedenen kleinen Wassermengen ist offenbar die Konzentrationskraft der Niere unseres Versuchstieres für Harnstoff erschöpft. Erhöhung des RN infolge ungenügender Wasserausscheidung wird in ähnlicher Weise bei Kranken mit kardialer Stauung[3]), bei eiweißreicher, wasserarmer Kost auch am normalen Menschen[4]) gefunden. Die diuretische Wirkung des gesteigerten Blutharnstoffs kommt hier nicht, oder nur abgeschwächt zustande, weil andere Faktoren überwiegen, welche die Wasserausscheidung hemmen.

Aus allem ergibt sich der Schluß, daß allein durch das Angebot und die Beschaffenheit des Blutes, abgesehen etwa von in kleinsten Mengen nach Art spezifischer Hormone wirkenden Stoffe, die Regulation der Wasserdiurese je nach Lage des Wasserhaushalts nicht bedingt sein kann.

2. Kapitel. Das Nervensystem.

Die Gründe, die für eine zentrale Regulierung des Wasserhaushaltes sprechen, brauchen hier nicht dargelegt zu werden. Ebensowenig, was wir heute über die Nervenversorgung der Niere wissen, die nicht nur den Gefäßen, sondern so gut wie jeder Epithelzelle dieses Organes zuteil wird. Nur das Maß, in dem diese Fasern und ihre entsprechenden Zentren im Zentralorgan jeweils an der Harnbildung teilhaben, kann u. E. noch diskutiert werden. Inwieweit wirken sie an der Regulierung der renalen Wasserausscheidung im Dienste des Ganzen mit?

---

1) In 1 ccm Serum, enteiweißt mit Uranylacetat. Mikrokjeldahl und jodometrische Titration nach Bang (n/100 Lösungen).

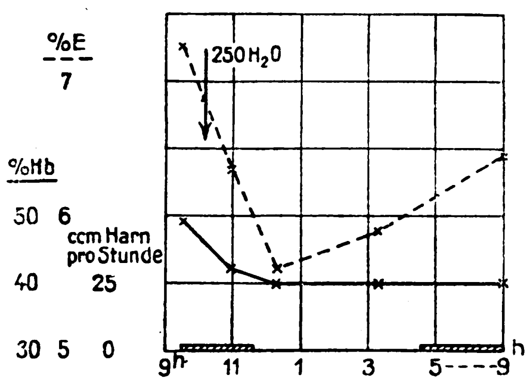
2) Für das normale Kaninchen findet Bang (Bioch. Zeitschr. 1916, Bd. 72) 33—47 mg %, über 40 jedoch selten. Die Erhöhung über den mittleren Wert von menschlichem und Rinderblut liegt im Amino-N.

3) Husche, Zeitschr. f. kl. Med. 1894, Bd. 26, S. 44. — Nonnenbruch, D. A. f. kl. Med. Bd. 110, S. 168.

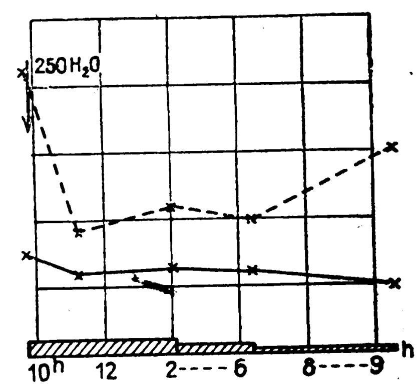
4) Physiologie normale et pathologique des Reins, 2. édit. Masson Cie., Paris 1920, S. 36.

Nach Durchtrennung der Nierennerven (Methode Cohnheim-Bayliss) sind die großen Unterschiede in der Wasserbilanz und in den Harnmengen je nach der Vorperiode grundsätzlich erhalten (Tabelle 2). Im Ausfall der Wasserversuche treten aber einige kleine Änderungen zutage. So ist die Harnmenge in den ersten Stunden nach Wassergabe bei den entnervten Tieren nach trockener Vorperiode stets, nach feuchter meist etwas größer, ohne daß deswegen auch regelmäßig (obschon häufig) die Tagesmenge etwas sich vermehrt (Kurve 1 und 2, 3 und 4, 13 und 14, Tabelle 2, Spalte 12, 13). Diese Zunahme in den ersten Stunden zeigt sich beim Trockentier sogar dann, wenn die zweite Niere kurz zuvor statt der Entnervung

Kurve 13.



Kurve 14.



Kaninchen 33 — 3. V. 1688 g — Trockene Vorperiode (Nerven erhalten) — 4. V. 1910 g — s. Tab. 2a, Tier 33, Versuch I

26. V. 1832 g — Trockene Vorperiode (Entnervt) — 27. V. 2010 g — s. Tabelle 2a, Tier 33, Versuch II

(31) exstirpiert wurde, also infolge der Verminderung des nicht so bald hypertrophierenden Parenchyms eine Abnahme der Harnmenge zu erwarten wäre, oder wenn entsprechend einem etwas stärkeren Wasserverlust in der Vorperiode (29. II.) die Tagesmenge kleiner ist. Diese etwas veränderte Reaktionsweise tritt auch, allerdings nicht bei allen Tieren deutlich, in gewissen Abweichungen der Blutkonzentrationskurven zutage. Sowohl für Hämoglobin wie für Serumeiweiß verlaufen sie nach Entnervung etwas flacher, die größte Senkung ist bei den Wassertieren kleiner oder erfolgt nicht schon, wie zumeist vor der Operation, in den ersten Stunden des Wasserversuchs, sondern erst später. Diese besonders für Trockentiere charakteristische Verzögerung kommt im Werte für die größte Senkung während des Versuchstags (Spalte 9) nicht zum Vorschein. Denn — und das scheint uns besonders wichtig — schließlich tritt im Laufe

des Wasserversuchstages doch derselbe Endzustand ein wie bei erhaltener Niereninnervation. Die Mittelwerte der Anfangs- und Endkonzentration des Serumeiweißes vor und nach der Operation differieren deshalb nur wenig (Tabelle 2a) oder gar nicht (Tabelle 2b) miteinander. Wie bei intakter Niere oben besprochen, sehen wir auch bei den entnervten häufig nach feuchter Vorbehandlung den Wasserversuch 24 Stunden später mit einer erhöhten, nach trockener mit verringerter Serumeiweißkonzentration abschließen. Obwohl also zuerst nach Wassergabe das Organ vorübergehend etwas anders, offenbar lebhafter anspricht, wird doch der Wassergehalt der Blutflüssigkeit nicht dauernd auf ein anderes Niveau eingestellt, als es Nieren mit erhaltener Innervation tun würden. Daher, und weil der Unterschied in den Tagesharnmengen nur klein gegenüber dem nach verschiedener Vorperiode und auch sehr viel kleiner ist, als die durchschnittliche Abweichung in den ersten Stunden (Spalte 12) beträgt, kommt es, daß für den ganzen Wasserhaushalt die etwas veränderte Reaktionsweise nichts oder nur sehr wenig bedeutet. Es müßte sonst der Wiederansatz nach Wasserverlust oder die Entwässerung nach reichlicher Zufuhr leiden. Nach Spalte 14, Tabelle 2a, wird aber bei gleicher, mittlerer prozentischer Gewichtsabnahme in der Vorperiode nur 1% weniger Wasser nach der Operation eingespart als vorher, und die überschüssige Entwässerung der Wassertiere vollzieht sich im Durchschnitt genau so gut. Um die Abweichungen in den einzelnen Versuchen zu beurteilen, muß der oft verschiedene Wasserbestand (Spalte 4) nach der Vorbehandlung berücksichtigt werden. Die Wasserbilanz hängt ja davon in hohem Maße ab, und auch die extrarenale Abgabe wird unter anderem davon beeinflußt. In manchen Versuchen sind Änderungen der Bilanz keineswegs eine Folge der veränderten Harnmenge (29a, II, wird weniger retiniert als bei I trotz kleinerer Harnmenge, 68a, II mehr trotz größerer), oder wo sie dies zunächst scheinen könnte (33a, I, II, 29b, II), zeigt sich, daß auch die extrarenale Abgabe daran teil hat. Im Durchschnitt ist auch diese nach der Operation bei den Trockentieren gar nicht, bei feuchter Vorperiode nur sehr wenig anders als vorher.

Wenn weder die Bilanz noch die extrarenale Abgabe die besprochene Anomalie der renalen Wasserabsonderung wiederspiegelt, so liegen dafür zwei Gründe vor: einmal kann durch eine später verringerte Harnproduktion die Steigerung der ersten Stunden ausgeglichen werden (29a, II, 33b, II, III, 68b, III, II), oder aber die extrarenale Abgabe hängt außer von der renalen Wasserausscheidung

Tabelle 2a.

Trockene Vorperiode.

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
Tier Nr.	Versuch Nr.	Tage seit Entnervung	Gewichtsänderung in der Vorperiode in %	Gewicht am Versuchstag in g	Anfangswerte Hb in %	SE in %	Größte %-Senkung Hb in %	SE in %	Endwerte Hb in %	SE in %	Harnmenge[1] pro Stunde in ccm	Tagesmenge in ccm	Wasserbilanz in % des Körpergewichts	Extrarenale Abgabe in % des Körpergewichts[2]	Wassergabe am Versuchstag in ccm
29	I	vor	— 10	2376	42,7	6,48	— 7,9	— 1,09	39,4	6,12	5,6	80	+ 5,7	3,4	300
	II	14	— 12,9	2070	46,5	6,98	— 3,8	— 0,94	42,7	6,04	9,0	62	+ 4,54	5,0	300
	III	75	— 16	2560	44,2	7,68	— 6,7	— 1,56	37,5	7,03	3,6	82	+ 3,22	5,51	300
33	I	vor	— 20,5	1688	49,3	7,29	— 9,1	— 1,67	40,3	6,44	1,2	45	+ 7,25	1,92	250
	II	13	— 13,7	1832	44,8	7,07	— 4,5	— 1,13	40,3	6,55	5,85	72	+ 3,66	4,29	250
	IV	83	— 19,5	2270	55,7	8,07	— 12,7	— 1,52	43,0	7,78	4,0	61	+ 3,57	4,87	250
31	I	vor	— 16,6	1670	42,5	7,1	— 5,8	— 1,41	38,8	6,70	2,1	41	+ 5,48	4,56	235
einnierig	II	24	— 12,0	1760	44	8,5	— 6,2	— 2,00	39,0	6,50	5,0	57	+ 3,72	5,48	235
32	I	vor	— 16,8	1890	56	8,34	— 7,8	— 1,47	51,0	7,89	1,0	37	+ 4,13	5,75	250
	II	12	— 16,4	1900	57	7,64	— 9,0	— 1,09	48,0	7,48	2,1	70	+ 3,2	5,14	250
68	I	vor	— 10,8	2800	57	7,46	— 7,4	— 1,78	52,7	6,51	3,5	78	— 0,7	6,7	250
	II	9	— 13,3	2645	52,5	8,71	— 8,7	— 2,79	43,8	6,64	5,0	86	+ 1,92	3,8	250
Mittel aller Tiere vor Entnervung			— 14,9	—	49,5	7,34	— 7,6	— 1,48	44,4	6,73	—	—	+ 4,37	4,47	—
Mittel aller Tiere nach Entnervung (ohne 31, einnierig)			— 15,3	—	50,1	7,68	— 7,6	— 1,36	42,6	6,92	—	—	+ 3,3	4,6	—

1) Stundenmittel aus den ersten 4 Stunden nach Wassereingießung.
2) Vgl. Anm. 2, Tab. 1.

Tabelle 2b.

Feuchte Vorperiode.

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
Tier Nr.	Versuch Nr.	Tage seit Entnervung	Gewichtsänderung in der Vorperiode in %	Gewicht am Versuchstag in g	Anfangswerte		Größte %-Senkung		Endwerte		Harnmenge[1] pro Stunde in ccm	Tagesmenge in ccm	Wasserbilanz in % des Körpergewichts	Extrarenale Abgabe in % des Körpergewichts	Wassergabe am Versuchstag in ccm
					Hb in %	SE in %	Hb in %	SE in %	Hb in %	SE in %					
29	I	vor	+ 6,06	2520	42,8	**6,55**	— 4,1	**—1,08**	39,7	6,03	**30,1**	**258**	— 4,0	3,7	250
	II	25	+ 8,8	2585	46,5	**6,64**	— 4,0	**—0,3**	45,2	6,99	**59,0**	**286**	— 6,75	7,27	300
	III	80	+ 9,75	2810	37,0	**6,12**	± ø	**—0,11**	37,8	6,94	**45,0**	**271**	— 4,14	5,28	300
33	I	vor	+ 19	2500	44	**5,71**	— 5,8	**—0,83**	43,5	6,11	**37,5**	**283**	— 6,46	5,0	250
	II	25	+ 9,7	2328	41,5	**6,5**	— 3,5	**—1,00**	40,5	6,40	**40,0**	**190**	— 4,92	7,63	250
	III	32	+ 13,7	2415	37,4	**6,6**	— 0,6	**—0,85**	40,0	6,77	**54,0**	**211**	— 4,52	6,2	250
	IV	87	+ 16,7	2650	43,3	**6,12**	— 2,9	**—0,39**	43,5	6,77	**39,1**	**258**	— 6,26	5,89	250
31	I	vor	+ 3,5	2075	34,8	**6,07**	— 1,8	**—0,78**	36,8	6,38	**26,0**	**268**	— 7,24	5,54	235
einnierig	II	31	+ 10,4	2210	35,2	**6,99**	— 2,1	**—1,20**	38,4	6,99	**18,0**	**235**	— 4,66	5,17	235
32	I	vor	+ 10,0	2530	41,3	**6,69**	— 1,0	**—1,27**	47,1	7,63	**49**	**308**	—	—	300
	II	vor	+ 2,0	2315	48,7	**7,44**	— 3,5	**—1,10**	47,7	7,31	**45,5**	**266**	— 5,24	4,5	250
68	I	vor	+ 7,15	3050	46,4	**6,81**	— 4,4	**—1,41**	47,2	6,81	**34,0**	**265**	— 7,34	6,8	250
	II	12	+ 7,0	2970	46,0	**7,68**	— 6,2	**—1,56**	44,8	6,48	**24,0**	**286**	— 6,3	5,0	250
Mittel aller Tiere vor Entnervung			+ 7,95	—	43	**6,55**	— 3,4	**—1,08**	43,7	6,71	—	—	— 6,0	5,1	—
Mittel aller Tiere nach Entnervung (außer 31, einnierig)			+ 10,9	—	42	**6,61**	— 2,9	**—0,70**	42,0	6,73	·	—	— 5,6	6,5	—

[1]) **Stundenmittel aus den ersten 4 Stunden nach Wassereingießung.**

so stark noch von anderen, wechselnden Einflüssen ab, daß die Änderung der Nierenfunktion in dieser Hinsicht viel zu geringfügig ist, um praktisch in Erscheinung zu treten. Die bekanntlich sehr zahlreichen äußeren und inneren Faktoren (Temperatur, Luftfeuchtigkeit, Lungenventilationsgröße, Darm[1]) usw.), welche für die extrarenale Wasserabgabe wichtig sind, brauchten für unsere Fragestellung nicht gleich gehalten zu werden. Die Regulation des ganzen Wasserhaushaltes wird, wie die Versuche zeigen, den verschiedenen praktischen Anforderungen auch nach Nierenentnervung gerecht; die Güte der Nierenfunktion erscheint im Wasserhaushalt auch nach monatelanger Beobachtung nicht verringert. Das heißt aber nichts anderes, als daß die Erregungen, welche möglicherweise vom Zentralnervensystem den Nieren zufließen, für die Regelung des ganzen Wasserhaushaltes nur eine sehr untergeordnete Rolle spielen und nicht die großen Differenzen bedingen, welche die Harnabsonderung je nach Vorperiode zeigt.

Der Charakter der Reaktionsänderung deutet auf vaskulären Ursprung hin, ohne freilich auszuschließen, daß außerdem auch manche Vorgänge im Drüsenparenchym — etwa die Geschwindigkeit, mit der sich der Schwellenwert[2]) auf eine bestimmte, dem Organzustand entsprechende Höhe je nach Lage des Wasserhaushalts einstellt — sich ändert. Doch erscheint diese Annahme in unserem Fall zunächst nicht unbedingt erforderlich. Nach Nervdurchtrennung erweitern sich im allgemeinen die Gefäße, auch die »entnervte Niere« füllt sich stärker mit Blut und folgt passiv den Schwankungen des Blutdrucks. Soweit aus Volumänderungen auf die Durchblutungsgröße geschlossen werden darf, ist erhöhte Durchblutung, erhöhtes Angebot und darum Harnvermehrung der wahrscheinliche Zusammenhang. Da die Durchblutungsgröße des entnervten Organs, soweit nicht Stoff-

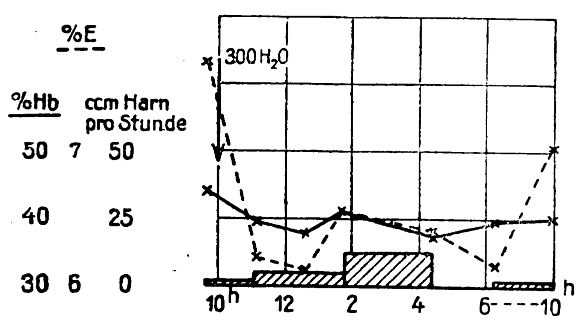
---

1) Obwohl wir natürlich Tiere mit Störungen wie Durchfälle, die selten waren, verwarfen, kann der Feuchtigkeitsgehalt des Kots doch verschieden sein.

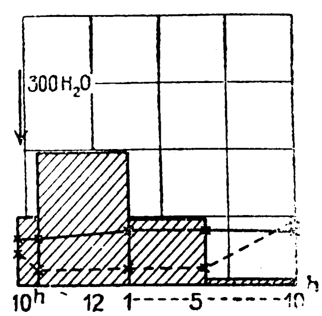
2) Über die Beweglichkeit des »Schwellenwertes« (für Cl), der ja für eine Reihe von Stoffen (Chlor, Zucker usw.) angenommen wird, s. bereits Lamy und Mayer, Il. de physiol. 1905, Bd. 7, S. 679, zitiert nach Magnus, M. m. W. 1906, S. 1354. Weiterer Ausbau dieser Theorie s. bei Ambard, a. a. O., dessen Berechnungen der Größe des Schwellenwertes, abgesehen von der Kritik v. Monakows an der Formel Ambards für die sogenannte Konstante überhaupt, wir für sehr anfechtbar halten, weil er die am Harnstoff gewonnene Konstante auf alle anderen Substanzen überträgt. Eine gewisse Schwierigkeit dieser Theorie liegt unseres Erachtens auch darin, daß die Schwellen der verschiedenen Substanzen bei gesteigerter Zufuhr der betreffenden sich in verschiedener Richtung bewegen, z. B. für Zucker und Wasser nimmt der Schwellenwert offenbar zu, für Cl sinkt er ab.

wechselprodukte der Drüse selbst hierfür in Frage kommen, nicht mehr durch Eigenreaktion, sondern passiv durch den nur wenig sich ändernden mittleren Blutdruck bestimmt wird, sind auch in den Blutkonzentrationskurven die kleinen Tagesschwankungen verringert und fehlen oft ganz (Kurve 4 und 7). In gleichem Sinne spricht auch die Neigung zur Abnahme der Veränderung längere Zeit nach der Entnervung (29, III, 33, IV, Tabelle 2, Spalte 12), wie sie im allgemeinen der Gefäßerweiterung nach Nervdurchschneidung eigen ist. Die Blutkonzentrationskurven können dann auch wieder wie früher verlaufen (Kurve 15), doch scheint nicht allein die dazu nötige Frist seit der Entnervung in den Einzelfällen, sondern auch das Verhalten nach trockener Vorperiode mit dem nach feuchter (Kurve 16) nicht gleichen Schritt zu gehen (so auch bei 33).

Kurve 15.



Kurve 16.



Kaninchen 29 — 5. VIII. 2560 g, Trockene Vorperiode, 6. VIII. 2760 g; $2^1/_2$ Monate nach Entnervung; s. Tab. 2a, Tier 29, Versuch III

10. VIII. 2810 g, Feuchte Vorperiode, 11. VIII. 2790 g; $2^1/_2$ Monate nach Entnervung; s. Tab. 2b, Tier 29, Versuch III

Jedenfalls aber dürfen wir eine wesentliche Änderung des Kreislaufs in dem entnervten Organ als sicher betrachten. Wenn nun trotzdem die Nierenfunktion auf die Bedürfnisse des Wasserhaushalts nicht weniger gut eingestellt bleibt, so liegt darin ein weiterer Beweis für unsere frühere Darlegung, daß dem Kreislauf hierbei nicht die führende Rolle zukommt, und wenn ferner nach Kurve 13 und 14 (33a, I, II) auch bei gleicher Hydrämie trotz einer infolge der Entnervung höchst wahrscheinlich vermehrten Durchblutung nach Trockenperiode keine Wasserdiurese anhebt, so genügt auch das Zusammenwirken der beiden Faktoren, Hydrämie und Durchblutung, die im ersten Kapitel einzeln gewürdigt wurden, nicht, um allein in ausreichender Weise die Anpassung der renalen Wasserabgabe an den Haushalt zu erklären.

3. Kapitel. Die Hormone.

Bekanntlich hat das endokrine System Beziehungen zum Wasserwechsel (Thyreoidea, Eppinger) und zur Nierenfunktion (Hypophyse, Schäfer u. a.). Die Tatsache[1], daß Wasser sehr verschieden diuretisch wirkt je nach peroraler, subkutaner oder intravenöser Verabreichung, führte dazu, in der Darmschleimhaut nach einer die Diurese anregenden Substanz zu suchen. Gegenüber positiven Befunden dieser Art (Ginsberg[2]) wurde später gezeigt, daß Lösungen von gleichem Salzgehalt wie die Schleimhautextrakte nicht weniger die Harnmenge steigern (Hashimoto am Hund).

Nach Cow[3]) steigt aber (an Katzen) außer der sofort einsetzenden Diurese der Harn etwa $^1/_2$—1 Stunde nach der intravenösen Injektion der Extrakte von neuem an, nicht so nach Salzlösungen. Wegen dieser Latenzzeit wird eine indirekte Wirkung angenommen und zwar auf dem Umwege über die Hypophyse. Die verspätete Diurese soll fehlen, wenn die Extrakte im Anschluß an Zerstörung der Hypophyse mit dem Thermokauter injiziert würden. Geprüft an isolierter Ringer-durchströmter Niere waren die Extrakte nur dann auf Gefäßweite und »Urinmenge« wirksam, wenn die extrakthaltige Perfusionsflüssigkeit vorher den Kopfteil eines zweiten Tieres mit erhaltener Hypophyse mehrere Stunden durchlaufen hatte oder mit Hypophysenextrakt selbst versetzt worden war. Eine Förderung der Hypophysensekretion durch die Duodenalextrakte glaubt Cow auch damit nachgewiesen zu haben, daß Cerebrospinalflüssigkeit von Hund und Katze erst etwa 1 Stunde nach Injektion der Extrakte die bekannten Reaktionen der Hypophysenauszüge an glattmuskeligen Organen hervorrief.

Unsere Frage ist, ob hormonale Einflüsse den sehr großen Unterschied der Wasserabsonderung je nach Lage des ganzen Wasserwechsels bedingen. Zur Beantwortung haben wir die diuretische Wirkung des Blutes (Mischserum) von Wassertieren einer-, Trockentieren andererseits, das in der Resorptionszeit ($^1/_2$—2 Stunden) durch Entblutung gewonnen war, an demselben »Test-«tier verglichen, nachdem der Sera durch sterile Zusätze möglichst auf gleichen Gehalt an Eiweiß, Chloriden und stickstoffhaltigen Körpern (Harnstoff) gebracht worden waren. Die intravenösen Infusionen wurden an verschiedenen Tagen zur gleichen Stunde mit gleicher Geschwindigkeit ausgeführt, das Testtier auf konstantem Wasser- und Stoffwechsel gehalten. Mit dem zweiten Einlauf warteten wir, bis die durch den ersten gesetzte Änderung der Blutkonzentration möglichst wieder zurückgegangen war.

1) Frey. — Hashimoto, a. a. O.
2) Ginsberg, Arch. f. exper. Path. u. Pharm. Bd. 69.
3) Journ. of physiol. 1914, Bd. 48; 1914/15, Bd. 49, S. 367 und 441.

Methodisches.

1. Testtier: Fütterung stets $6^{h}\,00'$ p. m. Nur Tiere verwendet, die quantitativ bis zum anderen Morgen fraßen und dabei Gewichtskonstanz hielten; letzteres nur bei 47, s. Tabelle 3, nicht der Fall). 9^{h} a. m. 100 bis 150 Wasser oder Ringer je nach Gewicht. Seruminfusionen in genau gleichem Zeitabstand davon (etwa 2—3 Stunden). Diuresebeobachtung 2 Stunden lang je 15 Minuten am aufgebundenen (daran gewöhnten) Tier, später in größeren Intervallen im Isolierkäfig.

Spendetiere: Trockengemüse + Hafer + eventuell täglich Wasser mit Sonde. Gewichtskurve. Nach Vorperiode Entblutung $^1/_2$—2 Stunden nach Wassergabe. Das sterile Serum (+ eventuelle Zusätze) am nächsten Tage infundiert. Durch besondere Versuche haben wir uns überzeugt, daß Hypophysenextrakt in sterilem Serum unter solchen Bedingungen über Nacht aufbewahrt nichts von seiner diuresehemmenden Fähigkeit verliert.

Stets trat in fünf derartigen Versuchen Diurese ein und zwar stärker als nach gleichgroßer Ringerinfusion (Tabelle 3). Meist begann sie sofort, dreimal mit einer gewissen Verzögerung bis zu 30 Minuten (Wassertierserum, Nr. 36). Die größte Einzelportion (in 15 Minuten) lag zweimal auf Seiten des Trockentierserums, zweimal auf Seiten des Wassertierserums, einmal bestand darin Gleichheit. Die hiermit nicht parallele größte Menge des Harns der ersten 2 Stunden oder die Tagesmenge begünstigt ebensowenig eine Gruppe. Die Unterschiede der beiden letzteren Werte sind kleiner. Einzelne 15 Minuten-Portionen, die sehr bedeutend deren mittlere Größe überragen, finden sich einmal nach Trockentier-, zweimal nach Wassertierserum.

Dieses Ergebnis läßt einen klaren Unterschied der Seren je nach ihrer Herkunft nicht erkennen, auch nicht hinsichtlich der Zeit, in welcher die Diurese beginnt. Da es sich um Mischserum mehrerer Tiere mit gleicher beobachteter Vorperiode handelte, das zu etwas verschiedenen Zeiten während der Wasserresorption gewonnen wurde, erscheint der Schluß berechtigt, daß weder bei Wassertieren besondere, die Niere anregende, noch bei Trockentieren hemmende Stoffe im Blute kreisen. Die Regulation der Wasserdiurese erfolgt also offenbar nicht auf dem Blutwege durch das endokrine System, womit nicht gesagt ist, daß nicht, wie der ungestörte Wasserwechsel der Gewebe, so auch die normale Nierenfunktion die Unversehrtheit dieser Organe zur Voraussetzung hat. Bedenkt man, daß die technisch erzielbare Gleichheit der Seren an bekannten Substanzen bei aller Sorgfalt nicht vollkommen sein kann, so ist vielmehr bemerkenswert, daß die noch bestehenden Unterschiede sich nicht stärker in den diuretischen Erfolgen ausgedrückt haben.

Tabelle

Nr. des Testtieres	Datum	Gewicht in g	Blut des Testtieres am Versuchstag		Infundiertes Serum			
					Menge in g	Zusammensetzung		
			Hb in %	SE in %		SE in %	Cl in %	RN in mg%
47	29. VI.	1670	45,8	5,92	50 Wassertierserum	5,28	0,392	26
	6. VII.	1470	50,4	6,45	50 Trockentierserum	5,3	0,395	23
40	26. V.	1107	—	—	40 Ringer	—	—	—
	28. V.	1105	49,7	5,03	40 Wassertierserum	4,81	0,401	23
	5. VI.	1052	50,7	5,55	40 Trockentierserum	4,80	0,437	32
85	20. VIII.	1300	40,8	6,55	70 Wassertierserum	6,34	0,303	25
	27. VIII.	1320	—	6,14	70 Trockentierserum	6,35	0,345	46
36	2. VI.	1613	41,3	6,47	70 Wassertierserum	5,71	0,389	22
	7. VI.	1650	46,0	7,49	67 Trockentierserum	5,69	0,345	29
	31. V.	1628	—	—	70 Ringer	—	—	—
35	25. VII.	1200	—	5,47	70 Wassertierserum	5,68	0,351	33
	29. VII.	1160	—	—	70 Trockentierserum	6,0	0,348	64

3.

Mengen der viertelstündlichen Einzelportionen in den ersten 2 Stunden in ccm	Harn Mengen in den ersten 2 Stunden nach der Infusion in ccm	Minuten seit der Infusion bis zum Auftreten der größten Menge in 15 Minuten	Tagesmenge in ccm	Gewicht 24 Stunden später in g	Tägliche Zufuhr. Vorperiode
(3,3)[1]) 10 **16**[2]) 12 15 11 11,8 11,8 14,4	102	15	188	1650	30 g Hafer 50 g Möhre 100 g Ringer
(3,6) 30 **45** 27 7 7 6 8 8	138	15	206	1400	
(1,75) 5 2,5 1 1,5 3,5 6 **9** 1,5	30	90	149	1105	30 g Hafer 50 g Rübe 100 g Wasser
2,8) 6,5 **14** 4,5 6 6 6,5 7,5 5,5	56,5	15	112	1145	
(·/.) 2 7 **14** 2 4 4 6 10	49	30	136	1070	
(3,1) 9 **62** 10 10 5 6 3	105	15	203	·/.	50 g Hafer 100 g Möhre 100 g Ringer
(4,9) 4 14 **32** 15 10 4 8 5	92	30	226	1346	
(4,5) 3 3 **54** 18 12 18 13	121	25	241	1550	50 g Hafer 70 g Rübe 150 g Ringer
(4,7) 15 **32** 23 11 9 7 4	101	25	210	1590	
(3,1) 6 4 **6,5** 5,5 4,5 4,5 3,5 3,5	38	40	212	·/.	
(·/.) 6,9 **14,3** 12,7 13,2 11,8 8,9 5,0 4,7	77,5	15	189	·/.	25 g Hafer 80 g Rübe 60 g Kartoffelschalen 50 g Ringer und 50 g Wasser
(·/.) **24,3** 16,5 11,2 10,5 10,0 6,8 3,5	82,8	ø	179	·/.	

1) In Klammern durchschnittliche viertelstündliche Harnmenge vor der Infusion.

2) Die größte 15 Minuten-Portion in den ersten 2 Stunden nach der Infusion in fetten Ziffern.

Unsere Versuche unterscheiden sich von einem älteren, ähnlichen Cushnys[1]), durch den nach Metzner[2]) die Bedeutung der Hydrämie für die größere Diurese nach feuchter Fütterung gestützt sein soll, sowohl durch das Bestreben, diese Hydrämie, falls vorhanden, künstlich zu beseitigen, als vor allem dadurch, daß in Cushnys Versuch der Empfänger keine konstante, sondern eine ebenso verschiedene Vorperiode hatte wie die Spendetiere. Durch den Stoffaustausch an der großen Oberfläche aller Körperkapillaren (außer der Niere), der sich je nach den durch die Vorperiode geschaffenen Stoffwechselbedingungen und sehr rasch vollzieht, werden die ja nie sehr großen Unterschiede zweier Blutsorten so stark beeinflußt, daß eine differente Wirkung auf die Niere nur bei ganz gleichen extrarenalen Vorgängen auf die Ungleichheit der eingeführten Blutarten bezogen werden darf. Auch die in unseren Versuchen noch zutage tretenden Differenzen sind deshalb u. M. n. weniger der nicht völlig gleichen Beschaffenheit der Seren als Variationen im Stoffwechselzustand der Testtiere zuzuschreiben, wie sie sich auch bei vorzüglicher Einstellung nicht vermeiden lassen. Wie wichtig der Stoffwechsel der Vorperiode für die Nierenwirkung ist, zeigten auch Asher und Waldstein[3]), indem sie Hungertiere in vorher gut gefütterte und umgekehrt überbluten ließen, wobei Diurese im ersten Fall häufiger eintrat als im zweiten. Aus den Versuchen dieser Autoren aber mit ihnen einen sicheren Schluß auf das Verhalten der Niere zu ziehen, erscheint uns nicht angängig, weil ohne Blutuntersuchungen extrarenale Faktoren von renalen nicht getrennt werden können. — Grundsätzlich ließe sich gegen unser Bemühen, sehr kleine Stoffmengen hormonaler Natur im Blut nachzuweisen, einwenden, daß sie möglicherweise sehr rasch das Blut verlassen, mit einem Verteilungsverhältnis zugunsten der Gewebe, etwa der Wirkungsorte. Denkt man nach unsern bisherigen Kenntnissen hinsichtlich der Niere besonders an die vorwiegend hemmende Wirkung der Hypophysenextrakte, so ist folgendes zu bemerken. Nach früheren Versuchen[4]) überdauert die Wirkung kleiner Dosen, weitgehend unabhängig von der Geschwindigkeit der intravenösen Zufuhr, nur wenig einen sehr langsamen Dauereinlauf von Pituitrin; infolge Ausgleichs in den folgenden Stunden prägt sie sich in der Tagesharnmenge gar nicht aus, und zwar, wie neue Versuche uns lehrten, weder beim Trocken- noch Wasser- oder Salzwasser-

1) Il. of physiol. 1902, Bd. 28, S. 445.
2) Nagels Handb. der Physiol. 1907, Bd. II, S. 255.
3) Bioch. Zeitschr. 1907, Bd. 2, S. 1.
4) D. Arch. f. klin. Med. Bd. 127, S. 279.

tier. Nur ein dauernder Hormonstrom könnte also die Regulation im Sinne des Haushaltes aufrecht erhalten[1]), alsdann wäre die Substanz aber wohl im Blute zu finden. Auch das Fehlen einer Störung im Wasserhaushalt nach Exstirpation der Hypophyse bei erwachsenen Tieren[2]) zeigt, daß die für unsere Frage in erster Linie in Betracht kommenden hormonalen Faktoren zum mindesten entbehrlich sind.

4. Kapitel. Folgerungen.

Aus den vorausgehenden Abschnitten wird ersichtlich, daß weder die das Angebot regelnden Verhältnisse des Kreislaufs und Blutes noch die Innervation der Niere oder hormonale Einflüsse den tiefgreifenden Unterschied der Wasserausscheidung je nach Art der Vorperiode allein hinreichend begründen. Es erscheint also außer den möglichen, in bezug auf die Niere exogenen Faktoren noch der Zustand des absondernden Organs selbst äußerst wichtig, und wir müssen annehmen, daß er sich je nach Art des Wasser- und Stoffwechsels in der Vorperiode ebenso ändert wie die Beschaffenheit der übrigen Gewebe. Ein bedeutendes Moment für die zweckmäßige Regulation des Wasserhaushalts würde also in dem Parallelismus der Stoffwechselprozesse hier und dort liegen; es darf wohl vorausgesetzt werden, daß von diesen allgemeinen Bedingungen des Organzustandes in der Niere auch der differenzierte, spezifisch funktionierende Mechanismus abhängt. Mit anderen Worten: die Stoffwechselvorgeschichte, welche auf seiten der Gewebe bestimmt, was zurückgehalten oder abgegeben wird, ändert in gleicher Weise den »Schwellenwert« der Wassersekretion. Diese peripheren Prozesse reichen nach unseren Versuchen für das Kaninchen zur Regelung der Diurese nach dem Wasserhaushalt völlig aus. Daß ihnen, wie ja vielen andern automatischen Vorgängen in der Peripherie, eine zentralnervöse Regulation sich überordnet, ist wahrscheinlich, ihre Rolle beim Kaninchen offenbar aber sehr gering[3]). Der Mensch, dessen uropoetisches

1) Starke oder sich häufende diuretische Reize können aber die Pituitrinhemmung mehr oder weniger durchbrechen (D. Arch. f. klin. Med. Bd. 127, S. 284; Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. Bd. IX, S. 260; Veil, Bioch. Ztschr. 1918, Bd. 91, S. 5/6).

2) S. besonders Leschke, Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 87, S. 3/4.

3) Bezüglich der Regulation der Wasserdiurese: Wir meinen nicht, daß unter allen Umständen der »Schwellenwert« dem Einfluß des Nervensystems entzogen sei. Im Gegenteil haben Jungmann und Meyer (Arch. f. exper. Path. u. Pharm. 1913, Bd. 73, S. 49) bekanntlich für Chlor die Änderung der Schwelle durch Piqûre bewiesen. In einer früheren Arbeit haben wir darzutun versucht, daß das Nervensystem keinen Einfluß auf das Konzentrationsvermögen, sehr wahrscheinlich aber auf die Erregbarkeit des wassersekretorischen Apparates

System ja überhaupt weit stärker unter zentralnervösem Einfluß steht, scheint sich hier, wenigstens in gewissen Typen, anders zu verhalten, wie, abgesehen von pathologischen Vorkommnissen (Diab. insipidus), die Beobachtung andeutet, daß manchmal die Wasserdiurese ohne jede Hydrämie (»reflektorisch« Veil) beginnt und abläuft. — Die Annahme, daß parallele Vorgänge in den Geweben und in der Niere normalerweise ihr koordiniertes Zusammenwirken bedingen, macht es sehr begreiflich, daß unter krankhaften Umständen dieselbe Schädigung beide offenbar in Teilen höchst ähnlichen Systeme so oft zusammen trifft. Das Auftreten von Ödemen bei renaler Störung der Salz-Wasserausfuhr ist nicht nur Retentionserscheinung und setzt nicht eine besondere, anders geartete Schädigung von Kapillaren oder Geweben voraus. Das praktische Erfordernis, bei Nierenfunktionsprüfungen die vorausgehende Ernährung auf ein Vergleichsmaß genau einzustellen, ist nicht allein in den extrarenalen Faktoren begründet, sondern auch in dem sonst wechselnden Verhalten der Niere selbst.

Zusammenfassung.

1. Es wurden die Bedingungen untersucht, an die bei einmaliger Wassergabe (Wasserversuch) das Ausbleiben der Wasserdiurese nach trockner Vorperiode, ihr rascher Beginn nach wasserreicher Fütterung geknüpft ist. In beiden Fällen wird das Serum von Kaninchen hydrämisch, die Blutmenge wächst, bei Trockentieren stärker als nach feuchter Vorperiode. Ebensowenig wie der Grad dieser Blutveränderung ist ihre Dauer oder die Geschwindigkeit ihres Eintritts unter natürlichen Bedingungen maßgebend für den Ausfall des Wasserversuchs; auch nicht die Konzentration der Chloride (wie Elektrolyte überhaupt) und ihre Änderung nach Wassergabe oder des Harnstoffgehalts (Reststickstoff) des Serums.

2. Bei starkem Wasserverlust und nicht salzarmer Kost in der Vorperiode steigt die Konzentration der Serumchloride und die des Reststickstoffs an. Schon bei geringeren Wasserverlusten, wo noch keine Retention in der Blutzusammensetzung nachweisbar ist, fehlt die Diurese nach Wassergabe.

3. Nach salz- und wasserreicher Vorperiode wird im Wasserversuch trotz Hydrämie ein Durstharn produziert. Obwohl die anfangs hohe Serumchloridkonzentration tief absinkt, geht die Entsalzung

(d. i. den Schwellenwert) der Niere hat (D. Arch. f. klin. Med. 1918, Bd. 127, S. 261: Zur Lehre vom Diab. insip.), was mit den uns jetzt erst bekannt werdenden Anschauungen Ambards (a. a. O.) übereinstimmt.

weiter; der Harn kann hohe Chloridkonzentrationen aufweisen: ein weiterer Beweis, daß die Blutbeschaffenheit in ihrer Bedeutung für die Qualität des Harns sehr abhängt von dem vorausgehenden Stoffwechsel.

4. Bei entnervten Nieren zeigt der Wasserhaushalt weder im allgemeinen noch im Wasserversuch nach verschiedener Vorperiode eine Störung. In den ersten Stunden nach Wassergabe ist die Harnmenge bei Trocken- wie Wassertieren vermehrt, oft, doch stets verhältnismäßig viel weniger, auch die Tagesmenge. Diese Änderungen sind aber so gering, daß der grundverschiedene Gang der Diurese je nach Vorperiode trotzdem noch sehr deutlich hervortritt.

Die veränderte Reaktionsweise der entnervten Niere bringt gewisse Abweichungen im Verlauf der Blutkonzentrationskurven mit sich, führt aber zum selben Endzustand wie bei erhaltener Innervation. Sie ist vaskulären Ursprungs; ob ausschließlich, bleibt unentschieden.

5. Da in entnervten Nieren die Zirkulation, auch die der Kapillaren, erheblich verändert sein dürfte, beweist die auch hier völlig erhaltene Abhängigkeit der Wasserdiurese von der Lage des ganzen Wasserhaushalts, daß Wechsel in der Durchblutung oder Zusammenwirken von Durchblutung und Hydrämie nicht der Regulation allein bedingen.

6. Werden die Seren von Trocken- und Wassertieren hinsichtlich ihres Wasser-, Chlorid- und Harnstoffgehaltes einander möglichst gleichgemacht und ihre diuretische Wirkung (intravenös) an einem auf konstanten Wasser- und Stoffwechsel eingestellten Tier geprüft, so zeigen sie keinen Unterschied. Es lassen sich also die Harnbildung hemmende oder fördernde Stoffe hormonaler Natur in Mengen, die für den Wasserhaushalt von Bedeutung sind, im Blute nicht nachweisen.

7. Da weder verändertes Angebot noch die Innervation der Nieren oder hormonale Einflüsse den Unterschied der Wasserausscheidung je nach Vorperiode hinreichend begründen, muß ein wesentlicher Faktor der Regulation in vom Stoffwechsel abhängigen Zustandsänderungen der Niere liegen, die analogen, den Wasserwechsel bedingenden Vorgängen in den Geweben parallel laufen. Dieser periphere Mechanismus ist beim Menschen wahrscheinlich noch durch eine zentralnervöse Regulation überlagert. Diese physiologisch koordinierten Vorgänge vertiefen die Einsicht in die Zusammengehörigkeit von Ödemen und krankhafter Störung der Nierentätigkeit.

XVI.

Aus der Medizinischen Klinik der Universität Breslau.
(Direktor: Prof. Dr. Minkowski.)

Über die Wirkungsweise des β-Imidazolyläthylamins (Histamin) auf den menschlichen Organismus.

Von
Dr. P. Schenk,
Assistent der Klinik, jetzt der Medizinischen Poliklinik Marburg.

Die Wirkungsweise des Histamins auf den menschlichen Organismus ist noch wenig studiert, vermutlich infolge der schweren, unangenehmen Allgemeinerscheinungen, welche größere, einen sichtbaren Erfolg erzielende Dosen ausüben.

Jäger[1]) konnte zwar durch subkutane Injektion von 6—8 mg β-Imido starke Wehen erzeugen, sah aber dabei derartig starke, an den anaphylaktischen Schock erinnernde Allgemeinerscheinungen (Rötung des Kopfes, allgemeines Erythem, Herzklopfen, Konjunktivitis, Kribbeln, Erbrechen), daß er von weiterer gynäkologischer Verwendung desselben Abstand nahm.

Kehrer[2]) sah sogar Krämpfe, Atmungsstillstand und Bewußtlosigkeit. Diese Erscheinungen verzeichneten auch die späteren Untersucher, doch konnte trotz vieler tierexperimenteller Prüfungen keine Klarheit über den Angriffspunkt der Substanz geschaffen werden.

Dale und Laidlaw[3]) sahen die Wirkung des Histamins als Folge einer direkten Reizung der glatten Muskeln (besonders am Uterus und an den Bronchien) und daneben auch einer geringeren Erregung des parasympathischen Systems an. In ihren Versuchen am isolierten Organ zeigten Dale und Richards[4]), daß die durch Histamin erzeugte Gefäßerweiterung scheinbar rein peripherer Natur und von der Innervation völlig unabhängig ist. Nach den Untersuchungen von Pal[5]) soll jedoch der nach

---

1) Ztrlbl. f. Gynäk. 1913, Nr. 8 und M. m. W. 1913, S. 1714.
2) M. m. W. 1912, Nr. 33.
3) Journal of Physiol. 1910, Bd. 41, S. 319; 1911, Bd. 43, S. 182.
4) Zitiert nach Guggenheim, »Die biogenen Amine«. Springer 1920.
5) Dt. m. W. 1912, Nr. 38, S. 1774.

Histamininjektion auftretende Bronchospasmus Folge einer Vagusreizung sein, während Quagliariello[1]) wiederum den Angriffspunkt des Histamins in die glatte Muskelzelle selbst verlegt, ähnlich der Wirkung des Bariums.

Sehr beachtenswert sind die Versuche, die Spors[2]) an unserer Klinik auf Anregung von Frank anstellte, um den Angriffspunkt des β-Imido zu finden. Angeregt durch die Mitteilung von Eppinger und Guttmann[3]), daß ein Tropfen einer dünnen Lösung von β-Imido (z. B. 1 : 1000) auf einer oberflächlichen Hautkratzstelle eine große Quaddel mit rotem Hof verursacht, prüfte er in zahlreichen Versuchen die kutane und intrakutane Wirkung des β-Imido und fand, daß die β-Imidoquaddel durch Novokain und Kokain unbeeinflußt bleibt, durch Pilokarpin und Cholin dagegen in geringerem Grade verstärkt wird. Adrenalin jedoch hob in zehn Teilen zu einem Teil Histamin die Wirkung des letzteren auf! Bei der Instillation in den Konjunktivalsack machten 5 gtt der Lösung 1 : 1000 starke Chemosis, welche durch Adrenalin beseitigt wurde, bei subkonjunktivaler Injektion entstand Miosis! Auf Grund dieser sehr bemerkenswerten Befunde kam Spors zu dem Schluß, daß Histamin den Sympathikus lähme und infolgedessen die Wirkung desselben am stärksten an den Organen mit starkem Sympathikustonus, den Gefäßen, zum Ausdruck komme.

Wenn diese Annahme zutraf, war es von größtem Interesse, die Art und Weise der gegenseitigen Beeinflussung von Adrenalin und Histamin in ihrer Allgemeinwirkung auf den Organismus zu prüfen.

Bevor wir jedoch unsere diesbezüglichen Versuche anstellten, untersuchten wir zunächst systematisch die Wirkung des Histamins auf den gesunden menschlichen Organismus.

Subkutane Injektion von 1 ccm β-Imido 1 : 500 = 2 mg machten bereits nach etwa 3 Minuten einen salzigen Geschmack im Munde, starke Erweiterung der Gefäße des Kopfes, Hinterkopfschmerz und Pulsbeschleunigung. Um die Einstichstelle bildete sich eine kleine, blasse Quaddel von 3—4 mm Durchmesser; der Muskel fühlte sich infiltriert an und war druckschmerzhaft. Diese Erscheinungen wurden naturgemäß stärker bei Steigerung der Dosis. Bei Injektion von 4—5 mg wurden die Kopfschmerzen fast unerträglich, der Blutdruck sank besonders in der Diastole stark — z. B. von 130/72 auf 114/41 mm Hg (Riva-Rocci) — und die Pulsfrequenz stieg fast auf das Doppelte. Bei einer 50jährigen Patientin mit peripherer Arteriosklerose und einem Blutdruck von 197/100 mm Hg sank dieser nach 4 mg Histamin sehr schnell auf 80/45 mm Hg und erreichte erst nach 80 Minuten eine Höhe von 135/70 mm Hg.

1) Zeitschr. f. Biologie 1914, Bd. 64, Hft. 6.

2) Inaugural-Diss. Breslau 1920.

3) Zeitschr. f. klin. Med. 1913, Bd. 78, S. 399.

Die Herzaktion wurde stets sehr kräftig, der erste Ton über dem ganzen Herzen sehr laut, während der zweite Ton (auch an der Pulmonalis) meist überhaupt nicht zu hören war. Im Elektrokardiogramm zeigten sich im allgemeinen keine Besonderheiten, nur einmal entstand bei einem 51 jährigen Patienten nach Injektion von 8 mg β-Imido eine 10 Minuten anhaltende, äußerst starke Herzarythmie mit gehäuften ventrikulären Extrasystolen. Da sonst am Herzen weder klinisch noch elektrokardiographisch irgend eine Störung nachzuweisen war, ließ es sich nicht feststellen, ob diese eigenartige Erscheinung Folge einer zu starken Kontraktion der Koronargefäße, wie sie Einis im Gegensatz zur Dilatation der andern Gefäße durch Histamin nachgewiesen hat, oder lediglich der akuten Kreislaufinsuffizienz war. Eine gewisse Herzmuskelschwäche muß jedenfalls bereits bestanden haben.

Nach 15—18 Minuten war meist der Höhepunkt der Allgemeinwirkung erreicht, nach 30 Minuten war die Wirkung abgeklungen.

Der Blutbefund änderte sich nicht wesentlich. Die Trockensubstanz des Blutes nahm entsprechend der starken Gefäßdilatation vorübergehend stark ab. Die Zahl der Leukozyten änderte sich jedoch nur wenig und das Blutbild blieb qualitativ fast dasselbe, es entstand insbesondere keine Eosinophilie. (Daß die Blutgerinnung durch β-Imido nicht in hemmendem Sinne beeinflußt wird, betont Guggenheim.)

Bei weiterer Steigerung der Dosis auf 6—8 mg zeigte sich eine äußerst starke Erweiterung der Konjunktivalgefäße und Chemosis der Konjunktiven. Atembeschwerden in Form inspiratorischer Dyspnoe traten auf, ein zäher, Leukozyten enthaltender Schleim wurde entleert und nicht selten trat starke Brechneigung auf. Im Röntgenbilde (die Durchleuchtungen wurden wegen des infolge der starken Erweiterung der Gefäße im Splanchnikusgebiet bei aufrechter Körperhaltung alsbald einsetzenden Kollapses im Liegen vorgenommen[1])) zeigte der Magen ungefähr 10 Minuten nach der Injektion das Bild einer starken hypertonischen Totalkontraktion. Er war in toto fest um den Brei kontrahiert, keine peristaltischen Wellen waren sichtbar und der Pylorusteil war geschlossen. Erst nach weiteren 10 bis 20 Minuten setzte die vorherige Magenperistaltik und Magenentleerung wieder ein. Wir hatten also das Bild eines temporär erhöhten Vagustonus vor uns, dessen Wirkung auf Magen und Darm jedoch bei Meerschweinchenversuchen durch Atropin nicht beeinflußt werden konnte (Guggenheim). — Popielski[2]) fand kürzlich bei Hunden nach β-Imido eine starke Magensaftvermehrung, die bei Ausschaltung des Vagus mittels Durchschneidung auch nicht behoben wurde.

Auf den normalen Blutzuckerspiegel hatten die Injektionen keinen Einfluß. Hier und da trat eine geringe Steigerung desselben auf, wohl als Folge des stark vermehrten intrakranialen Druckes.

Bei der Prüfung der gegenseitigen Beeinflussung von Adrenalin und Histamin stellten wir zunächst fest, daß Histamin und Adrenalin

1) Der von Herrn Dr. Hahn (Chirurgische Klinik) konstruierte Tisch, der beim liegenden Patienten eine gute Beobachtung des Ablaufs der Magen-Darmperistaltik im Spiegelbilde gestattet, bewährte sich hierbei vorzüglich.

2) Arch. f. d. ges. Physiologie 1920, Bd. 178, S. 214.

in ihrer Wirkung auf den Kreislauf sich weitgehendst kompensieren. Wie in den Versuchen von Spors die lokale Gefäßdilatation und Quaddelbildung durch Adrenalin behoben wurde, so konnten wir in unseren Versuchen fast die gesamte β-Imidowirkung durch Adrenalin aufheben. Injizierten wir beide nacheinander, so folgte der Rötung des Kopfes, Dyspnoe und Pulsbeschleunigung sofort eine starke Blässe des Gesichts, normale Atmung und Pulsverlangsamung. Auf diesem Wege fortschreitend fanden wir, daß man bei gleichzeitiger Injektion beider an verschiedenen Körperstellen, z. B. an beiden Armen, sowohl die β-Imido wie die Adrenalinwirkung unterdrücken kann. Die Allgemeinerscheinungen sind bedeutend geringer als bei Einzelinjektion, bei sehr großen β-Imidodosen, z. B. 14 mg tritt lediglich eine gewisse Benommenheit auf. Es kompensieren sich ungefähr 12 mg β-Imido und 1 mg Adrenalin. Bei diesen Mengen bleibt, wenn man mit der Adrenalininjektion erst nach Injektion von 4—5 mg β-Imido beginnt, die Adrenalin-Blutdrucksteigerung und die Pulsverlangsamung völlig aus, ja es entsteht sogar bei Injektion von 14 mg β-Imido trotz 1,2 bis 1,4 mg Adrenalin lediglich stärkste Blutdrucksenkung und Pulsbeschleunigung (z. B. von 118/65 mm Hg auf 55/? mm Hg und von 56 Pulsschlägen in der Minute auf 108). Dales »sympathische Umkehrung«?[1]).

Trotzdem nun die fördernde Adrenalinwirkung auf die glatte Muskulatur durch β-Imido völlig unterdrückt wurde, blieb die Wirkung des Adrenalins auf den Zuckerstoffwechsel bestehen. Die Adrenalinhyperglykämie trat trotz größter β-Imidodosen auf. (Wir bestimmten den Blutzuckerspiegel mittels der Mikromethode von I. Bang.)

Zum Vergleich stellten wir Kaninchenversuche an und injizierten am 1. Tage 0,5 mg Adrenalin in 5 ccm Ringerlösung subkutan, am 2. Tage vorher β-Imido in wiederholten kleinsten ($^1/_4$ stündlich 0,5 mg) und auch in großen, prämortalen Dosen (12 mg pro Kilogramm Körpergewicht). Die Tiere wurden nach der β-Imidoinjektion meist unruhig, atmeten sehr lebhaft und ungleichmäßig, doch trat jedesmal Hyperglykämie und Glykosurie auf. Es wurden in den der Adrenalininjektion folgenden 2 Stunden ungefähr 60 ccm Urin mit einem Zuckergehalt von 1,75—2,0 g entleert.

Gleichlaufend untersuchten wir die aus der Literatur als hemmend auf die Adrenalin-Hyperglykämie wirkend beschriebenen Substanzen. Nach Stenströms[2]) Untersuchungen hemmen Pituitrin (Parke,

1) Journ. of Physiol. 1906, Bd. 34, S. 163.
2) Biochem. Ztschr. 1913, Bd. 49, S. 225 und 1914, Bd. 58, S. 472.

Davis & Co.), sowie die Fühnerschen Fraktionen 3 und 4, die an der Gebärmutter besonders wirksam sind, beim Kaninchen alle durch Sympathikusreizung und Adrenalinausschüttung bedingten Hyperglykämien (nach Adrenalininjektion, die Schreck- und die Diuretinhyperglykämie). Laurin[1]), Miculicich[2]) und Dale wiesen auf die Hyperglykämiehemmende Wirkung des Ergotoxins hin und Landau[3]) fand eine ähnliche Wirkung des Pantopons. Wir fanden eine hemmende Wirkung des Hypophysin-Höchst beim Kaninchen (injiziert wurden zweimal 5 ccm in $^1/_4$ stündigen Intervallen und 0,5 mg Adrenalin), sowie der subkutanen Pantoponinjektion (zweimal 0,02 g in $^1/_4$ stündigen Intervallen und 1 mg Adrenalin) beim Menschen. Dagegen versagte Koluitrin (Freund und Redlich) und Hypophysenextrakt Schering in dieser Beziehung selbst bei einer Dosis von 13 ccm beim Kaninchen. Es mag dies daran liegen, daß Hypophysin die vier wirksamen Hypophysenalkaloide in reiner Form und konstantem Verhältnis enthält, während die anderen Hypophysenextrakte lediglich Rohauszüge der Drüse darstellen[4]), deren Gehalt an wirksamer Substanz naturgemäß nicht so konstant ist. Die Wirkung des Hypophysins interessiert uns hier am stärksten, da wir einerseits wissen, daß große Dosen von Hypophysenextrakt bei subkutaner Injektion den Blutdruck herabsetzen, andererseits Abel und Kubota[5]) in der Hypophyse Histamin als den blutdrucksenkenden und die glatten Muskel erregenden Bestandteil nachgewiesen haben. Ferner wissen wir aus den Untersuchungen von Aldrich[6]), daß die von Olivier und Schäfer in der Hypophyse entdeckte Substanz eine Imidazolgruppe enthält. Auch Bell[7]) rechnete das wirksame Prinzip des Hypophysenhinterlappens in die Gruppe der Amine. Nach Rosenows[8]) Untersuchungen senkt Hypophysenextrakt den Venendruck und greift an der Gefäßmuskulatur selbst an. Es lag daher nahe, im β-Imido den auf die Hyperglykämie wirksamen Bestandteil des Hypophysins zu sehen, doch waren unsere diesbezüglichen Untersuchungen erfolglos. Auffallend ist ferner jedoch, daß die auf die Hyperglykämie wirksamste Fraktion 3 den Blutdruck nicht erniedrigt, sondern er-

1) Biochem. Ztschr. 1917, Bd. 82, S. 87.
2) Arch. f. exp. Path. u. Ther. 1912, Bd. 69, S. 128.
3) Z. f. klin. Med. 1913, Bd. 79, S. 201.
4) Fühner, Ther. Halbmon.-Hefte 1920, Nr. 16.
5) Journal of Pharmakol. and exp. Ther. 1920, Bd. 15, Nr. 4, S. 347.
6) Journ. of Americ. Chem. Soc. 1915, Bd. 37, S. 203.
7) Journ. of Physiologie 1906.
8) Verhandl. d. 32. Deutsch. Kongr. f. inn. Med. XXXII, S. 148.

höht. Guggenheim[1]) wies ferner noch darauf hin, daß sich β-Imido vom Pituitrin durch seine Alkalibeständigkeit unterscheidet, und hält die Ähnlichkeit beider Substanzen nur für eine rein äußerliche[2]). Der von ihm für diese Behauptung angegebene Grund dürfte jedoch nicht ganz zutreffend sein. Nicht die »Giftigkeit« unterscheidet beide Präparate voneinander, sondern der verschiedene Grad der gefäßdilatierenden Wirkung, da der Hypophysenextrakt doch auf jeden Fall nur zum kleinsten Teil diese dem β-Imido ähnliche Substanz enthalten kann. Und wenn nach Guggenheim die »toxischen Wirkungen« des β-Imido durch Mengung desselben mit p-Oxyphenyläthylamin (Tyramin) erheblich herabgemindert werden, so liegt dies eben daran, daß das sympathikomimetische p-Oxyphenyläthylamin die durch β-Imido verursachte schwere Kreislaufschädigung aufhebt.

Nach unseren Versuchen steigert subkutane Injektion von 60 bis 80 mg p-Oxyphenyläthylamin fast regelmäßig vorübergehend den Blutdruck um 50—80 mm Hg, während per os (nüchtern) 100—200 mg nötig sind, um den Blutdruck für $^1/_2$ Stunde um 20—30 mm Hg zu erhöhen. Ähnliche Resultate erzielte — jedoch mit bedeutend geringeren Dosen — Clark[3]).

Wir haben also gesehen, daß die dem anaphylaktischen Schock nach Injektion von Witte-Pepton sehr ähnelnden Folgeerscheinungen[4]) der β-Imidoinjektion durch Adrenalin im weitesten Maße abgeschwächt und sogar unterdrückt werden können, während wir aus zahlreichen Untersuchungen wissen, daß die Wirkung des β-Imido auf den virginellen Meerschweinchenuterus, auf die Kontraktionen von Magen und Darm durch Atropin nicht beeinflußt werden. Letzteres ist aber beim anaphylaktischen Schock wirksam, weswegen auch kürzlich wieder Arnoldi und Leschke[5]) energisch für die parasympathische Natur des anaphylaktischen Schocks eintreten. Die Erscheinungen bei der gleichzeitigen Injektion von Adrenalin und β-Imido einerseits und von Adrenalin und Pilokarpin andererseits sind auch grundverschiedene. Während die ersten beiden sich in der Wirkung fast aufheben, treten bei Injektion der letzten beiden die Erscheinungen beider ungehemmt nebeneinander auf: Speichelfluß und Schweißausbruch neben Brady-

1) Biochem. Ztschr. 1914, Bd. 65, S. 189.
2) Biogene Amine S. 196.
3) Biochem. Journal 1910, Bd. 5, S. 236.
4) Vgl. Berthelot und Bertrand, Comptes rendus de l'Acad. d. sciences 1912, Bd. 155, S. 360 und Kraus, D. m. W. 1920, Nr. 8.
5) D. m. W. 1920, Nr. 37 und 48.

kardie, Tremor und Blutdrucksteigerung. Es erscheint uns daher nicht richtig, eine Reizung des Parasympathikus durch β-Imido anzunehmen, wie Pal und zum Teil auch Dale und Laidlaw es tun. Auch die Versuche von Popielski sprechen dafür.

Gegen die Annahme, daß β-Imido direkt die glatten Muskelfasern angreift (Quagliariello, Dale, Laidlaw, Richards), spricht der Umstand, daß die einen Muskelfasern kontrahiert (Uterus, Bronchien, Koronargefäße, Magen, Darm, Blase), die anderen dagegen (die übrigen Blutgefäße) maximal dilatiert werden. Am naheliegendsten ist es in der Tat, mit Frank[1]) und Spors eine sympathikuslähmende Wirkung des β-Imido anzunehmen. Auch die Versuche von Impens[2]), welcher die durch β-Imido bedingte Gefäßerweiterung durch Zerstörung des peripheren Sympathikus nicht verhindern konnte, sprechen keineswegs dagegen, da die myoneurale Junktion trotz Degeneration des Nerven erhalten bleibt. Es überwiegt bei mechanischer wie bei pharmakologischer Ausschaltung des Sympathikus der Vagus. Warum es nicht gelingt, durch β-Imido die durch Sympathikuserregung erzeugte Hyperglykämie bzw. Glykosurie zu unterdrücken, vermögen wir nicht aufzuklären. Vielleicht liegt dies daran, daß β-Imido zwar auf die vom Adrenalin in erhöhten Erregungszustand versetzte myoneurale Junktion zwischen Muskelzelle und sympathischer Nervenfaser lähmend wirkt, den weit komplizierteren Vorgang der experimentell gesteigerten Glykogenolyse in der Leber jedoch nicht oder nur in bedeutend geringerem Maße beeinflussen kann. Vielleicht kommen wir durch Versuche an der isolierten überlebenden Leber in dieser Beziehung weiter. Über unsere diesbezüglichen im Gange befindlichen Untersuchungen wird an dieser Stelle berichtet werden.

Jedenfalls ist das Studium dieser Frage äußerst wichtig, weil durch den vielleicht möglichen exakten Beweis einer Sympathikuslähmung durch das β-Imido in diesem verschiedentlich im Harn, (Koch) Kot (Mutsch und Holmes) und in der Darmwand (Barger und Dale) nachgewiesenen biogenen Amin die Ursache vieler vagotonischer Krankheitszustände gefunden wäre.

Schlußfolgerungen.

1. Subkutane Injektionen von β-Imido machen beim Menschen starke Gefäßdilatation — besonders im Gebiet des Kopfes und im Splanchnikusgebiet — Brechneigung, Krampf der Bronchialmuskulatur.

---

1) D. m. W. 1921, Nr. 7.
2) Ebenda 1920, Nr. 7.

Der Magen zeigt im Röntgenbilde die Erscheinungen gesteigerter hypertonischer Totalkontraktion. Der Blutdruck sinkt besonders in der Diastole auf äußerst niedrige Werte. Das Blutbild ändert sich nicht wesentlich.

2. Alle Erscheinungen lassen sich durch gleichzeitige Injektion von Adrenalin zum größten Teil unterdrücken. Es können bei dieser Versuchsanordnung 15 mg β-Imido und 1,5 mg Adrenalin ohne besondere Schädigung injiziert werden.

3. Wie Adrenalin, so hebt auch das sympathikomimetische p-Oxyphenyläthylamin die β-Imidowirkung teilweise auf, während Atropin darauf ohne Einfluß ist.

4. Der normale Blutzuckerspiegel wie die Adrenalinhyperglykämie beim Menschen und die Adrenalinhyperglykämie und Glykosurie beim Kaninchen werden selbst durch größte β-Imidodosen nicht beeinflußt.

5. Die Wirkung des β-Imido ist vermutlich in einer Lähmung des Sympathikus bzw. der myoneuralen Junktion zwischen Nerv und Muskelfaser zu sehen.

XVII.

Aus dem Pharmakologischen Laboratorium von Prof. Dr. L. Lewin.

Die Vergiftung durch Trinitrotoluol.

Ein Beitrag zur Toxikologie der Sprengstoffe.

Von

L. Lewin.

Das Trinitrotoluol, das im Handel auch unter den Bezeichnungen Trotyl, Tritol, Trinol, Tolit, Trilit geht, oder nur buchstabenmäßig als TNT bezeichnet wird, wurde bisher nicht nur vielfach zu Ammoniaksalpeter-Sprengstoffen hinzugefügt[1]) und in der Ziviltechnik in dieser Zusammensetzung als Sicherheitssprengstoff, sondern auch für Kriegszwecke umfangreich benutzt. Im Verfolg von Versuchen über Vergiftung bei der Explosion von organischen Nitroprodukten[2]) war es notwendig, der steigenden Bedeutung dieses Körpers durch eine weitergehende Untersuchung seiner toxischen Energie gerecht zu werden[3]). Die Erfahrungen über seine Giftwirkungen, die bei den in Kriegsbetrieben damit beschäftigt gewesenen Frauen und Männern in England und Deutschland gemacht wurden, und von denen mir manche persönlich zukamen, sind nun wohl geeignet, ein zutreffendes Gesamtbild dessen zu liefern, was dieser Körper an Störungen im menschlichen und tierischen Leib zu erzeugen vermag.

1. Die örtlichen Wirkungen an der Haut.

Beim Reinigen von Granaten, die noch Reste des eingegossenen, natürlich unreinen und als solches ungefähr bei 74,5—75° schmel-

1) Aus Chlorat und Trinitrotoluol wird das Cheddit hergestellt.

2) L. Lewin und O. Poppenberg, Dieses Archiv 1909, Bd. 60.

3) Äußere Hemmungen haben verhindert, die vor 12 Jahren angestellten Versuche zu veröffentlichen. Sie wurden in den letzten Jahren vielfach erweitert.

zenden[1]) Trinitrotoluols enthielten, entstanden, nach meinen Feststellungen nur als Berührungswirkung, an Armen und Händen, sowie am Gesicht, einschließlich der Lider, ekzematöse Veränderungen. Die Dauer der Einwirkung betrug nur 3—4 Tage. In anderen Fällen, für die eine längere Beschäftigungszeit des Siebens, Mischens oder Abfüllens in Frage kam, begann das Leiden mit sehr starkem Jucken und Brennen, das besonders in der Nacht belästigte. Jeder von dem staubförmigen Stoff während einer längeren Arbeit berührte Teil kann darunter leiden. In erster Reihe werden die arbeitenden Hände und Arme, dann aber auch andere Körperteile, zu denen der Pulverstaub gelangt, z. B. das Gesicht oder die Zehen und Fußsohlen, wenn sie bei der Arbeit unbedeckt oder nur mit einem Strumpf bedeckt sind, heimgesucht. Die Berührung des Bauches, der Genitalien oder der Glutäen und Oberschenkel mit den gifttragenden Händen läßt auch diese Stellen, wenngleich in geringerem Maße, erkranken. Die Kopfhaut bleibt gewöhnlich frei, während an Gesicht und Hals leichtes Erythem mit Schwellung bestehen kann. Meistens erscheint zuerst eine fleckige Röte, besonders da, wo Druck oder Reibung stattfindet. Die Flecke fließen zusammen. Die Haut fühlt sich an diesen Stellen hart an. Auf der so auch tief entzündlich veränderten Haut entstehen nach Tagen und Wochen ekzematöse Veränderungen oder größere Blasen mit opakem serösem Inhalt. Jucken kann alle Ausschlagsformen begleiten. Auch an der Nagelbasis sah man solche sich ausbilden[2]). Sie brechen auf. Man findet feuchte neben krustigen oder auch geschwürigen Flächen. In manchen Fällen greift die Entzündung auch in die Tiefe der Gewebe über. Das Arbeiten wird, wenn solche Zustände halbwegs stark sind, unmöglich, auch das Stehen und Gehen, wenn die Fußsohlen, wie dies nicht so selten ist, erkranken. Der Verlauf gestaltet sich so, daß die erkrankte Epidermis sich in kleinen, meistens in großen Fetzen, abstößt. An der Handfläche kann sie sich, vom Rande beginnend, als zusammenhängendes Ganze ablösen.

---

1) Die Schmelzpunkte der reinen Trinitrotoluole sind (Copisarow, Chemic News, Vol. CXII, 1915, 19. November, S. 247):

α-Trinitrotoluol	2, 4, 6	80,8° C
β- »	2, 3, 4	112,0° C
γ- »	2, 4, 5	104,0° C
δ- »	3, 4, 5	137,5° C
ε- »	2, 3, 5	97,2° C
ζ- »	2, 3, 6	79,5° C

2) Prosser White, The Lancet 1916, Bd. I, S. 400.

Das Trinitrotoluol schafft solche Hautveränderungen bei dem überwiegenden Teil derer, die berufsmäßig damit zu tun haben, im Gegensatz zu anderen Nitrokörpern. So habe ich bei Frauen, die Pikrinsäurestaub bei der Herstellung von Zündern an ihre Haut bekommen, nur ausnahmsweise und nur milde ekzematöse Erkrankungen der Hände und des Gesichts beobachtet. Es ließ sich nicht feststellen, wie groß etwa die Beteiligung anderer der sechs dargestellten Trinitrotoluole an der Erzeugung des Hautleidens ist. Obschon das α-2, 4, 6-Trinitrotoluol des Handels meistens mit einem oder dem andern der übrigen fünf verunreinigt ist, fällt meiner Ansicht nach die krankmachende Wirkung wesentlich ihm zur Last, wobei angenommen werden darf, daß die anderen von solchen Wirkungen nicht frei sind. Es ist jedoch wahrscheinlich, daß die Isomeren sowohl örtlich als allgemein weniger stark als α-Trinitrotoluol wirken.

Recht oft sieht die von Trinitrotoluol in beruflicher Arbeit getroffene Haut gelblich bis lohfarben aus. Diese Färbung kann lange anhalten. Sie ändert sich unter der Einwirkung von alkoholischer Kalilauge zu dunkelrosa bis purpurn und braun[1]).

Gleich dem Trinitrotoluol macht auch Trinitroanisol, (Nitrolit), der dreifach nitrierte Phenolmethyläther, Hautveränderungen: in leichter Form: Juckreiz im Gesicht, am Hals, an den Unterarmen, Schwellung der befallenen Haut, Übertragung durch den kratzenden Finger auf den ganzen Körper, und nach Einstellung der Giftarbeit eventuell Heilung nach 8—10 Tagen, in schweren Formen: anfangs starke Schwellungen an Gesicht und Unterarmen, dann plötzlich dunkelrote Verfärbung, Wülste an der unteren Gesichtshälfte, Verschwollensein der Augen, gelegentlich auch Abszesse, alles oft von Fieber begleitet.

Vom Dinitrotoluol sind Hautreizwirkungen nicht, wohl aber — wie ich weiß — schwere Allgemeinvergiftung auch mit bleibenden Sehstörungen u. a. m. beobachtet worden.

2. Allgemeinwirkungen des Trinitrotoluols.

Gleichzeitig mit der Hauterkrankung oder unabhängig davon erzeugt Trinitrotoluol Giftwirkungen im tierischen Körper. Es war zuvörderst erforderlich, festzustellen, in welcher Form es bei der gewerblichen Hantierung damit, zumal bei der Herstellung von Explosivgeschossen, in den Körper gelangt. In Hohlgeschosse wird es entweder in gepreßter Form eingebracht, oder geschmolzen als Flüssig-

1) Lancet, a. a. O., S. 1026.

keit eingegossen. Die Möglichkeit mußte berücksichtigt werden, ob und in welchem Umfange es beim Schmelzen flüchtig und dann als Dampf aufgenommen wird.

In einem gewogenen Gefäß wurden 20 g Trinitrotoluol auf dem Wasserbade zum Schmelzen gebracht und durch die geschmolzene Masse, deren Temperatur 100° betrug, ein trockener Luftstrom geleitet. Der möglicherweise sich verflüchtigende Anteil wurde durch gekühlten Alkohol kondensiert[1]).

Nach 5 stündiger Versuchsdauer wurde das mit Trinitrotoluol gefüllte Gefäß zurückgewogen, die Differenz ergab die Menge des sich verflüchtigenden Anteils. Sie betrug:

I	II
0,0160 g	0,0140 g

Nach weiterer 5 stündiger Erhitzung betrug die Differenz:

I	II
0,0018 g	0,0010 g.

Im vorgelegten gekühlten Alkohol war nach Verdampfung desselben Trinitrotoluol nicht nachzuweisen. Da Trinitrotoluol durch Dinitrotoluol verunreinigt sein kann, so liegt die Möglichkeit vor, daß dieses während des Schmelzprozesses sich verflüchtigen könnte. Deshalb wurde auch Dinitrotoluol in angegebener Weise auf seine Flüchtigkeit hin untersucht.

Nach 5 stündiger Versuchsdauer betrug die Differenz zwischen der Einwage von 20 g Dinitrotoluol und der nach dem Versuch ermittelten Gewichtsmenge 0,02 g. Nach weiteren 5 Stunden hatte das Gewicht nur um 0,0032 g abgenommen.

Errechnet man aus der Gewichtsabnahme zwischen dem 5—10 stündigen Erhitzen die Flüchtigkeit in Prozenten, so erhält man:

für Trinitrotoluol	für Dinitrotoluol
0,005—0,009 %	0,016 %

Diese Mengen kommen in der Praxis in einem Arbeitsraume kaum zur Entwicklung, weil das Trinitrotoluol nur zum Schmelzen gebracht wird, eine Prozedur, die nur einen kleinen Bruchteil derjenigen Zeit in Anspruch nimmt, die zur exakten Feststellung der Verdampfungsgröße in Anwendung gebracht wurde und die natürlich auch nur sehr geringe Mengen des Stoffes in die Atmungsluft übergehen lassen kann. Diese Mengen sind so gering, daß von einer namhaften Schädigung der sie allein Aufnehmenden kaum die Rede sein kann.

Wenn freilich in dem Betriebe Schmelzkessel mit großen Füllungen in Permanenz in Gebrauch genommen werden, könnten vergiftende

1) Diese Bestimmungen wurden in der militärtechnischen Akademie gemacht.

Mengen in die Atemluft gelangen, wofern nicht durch entsprechende Einrichtungen dafür gesorgt wird, daß der Trinitrotoluoldampf sicher abgeführt wird.

Die Beobachtung liegt vor, daß in einem hygienisch durchaus ungenügend eingerichteten, mangelhaft ventilierten Füllwerk von Granaten Vergiftungen auch mit tödlichem Ausgang sich in warmen Nächten von Mai bis September häuften.

Der Größenordnung nach steht die Vergiftungsmöglichkeit durch Eindringen des Trinitrotoluols in die Luftwege und noch mehr durch Verschlucken seines Staubes mit dem Speichel bei der Betriebsarbeit obenan. Tabakkauen begünstigt die Beförderung in den Magen.

Die Löslichkeit des 2, 4, 6-Trinitrotoluols in Wasser ist nicht groß. Sie beträgt 0,021% bei 15° C und 0,164% bei 100° C. Im menschlichen Körper würde immerhin im Laufe einer längeren beruflichen Arbeit mit dem Stoff eine für eine Vergiftungswirkung nicht unwesentliche Menge in Wasser gelöst in die Säftebahnen übertreten können, noch mehr aber dadurch, daß er in Fetten, also auch in Körperfetten löslich ist.

a) Versuche an Tieren.

Versuche an Fröschen, denen etwa 0,1 g fein verriebenes reines 2, 4, 6-Trinitrotoluol vom Schmelzpunkt 80,9° C in Wasseraufschwemmung in die Bauchhöhle oder in die Oberschenkel gebracht werden, ergeben als erstes Vergiftungszeichen nach einer Inkubation, die sich bis zu 2 Stunden erstrecken kann, stark erhöhte Reflexerregbarkeit, etwa wie im Initialstadium der Strychninvergiftung. Sind die Dosen hoch, so kann sich Tetanus daran schließen. Im weiteren Wirkungsverlauf treten bis auf eine zunehmende Abnahme der Bewegungsfähigkeit keine erkennbaren Symptome auf. Nach einer bis mehreren Stunden gehen die Tiere adynamisch zugrunde. Die Herzschläge fand ich mehrfach — aber nicht immer — in der Häufigkeit vermindert. Der Rhythmus erfährt keine Änderung. Die von dem Mittel berührten Gewebe sehen gelb, mit einem Stich ins Bräunliche aus. Als Beleg mag der folgende Versuch dienen:

Einem Frosch werden etwa 0,1 g Trinitrotoluol, mit Gummi arabicum fein verrieben, um $11^h 45'$ in die Bauchhöhle gebracht.

$11^h 55'$. Läßt sich ohne Widerstreben auf den Rücken legen.

$12^h 10'$. Erhöhte Reflexerregbarkeit. Das Tier nimmt eine eigentümliche Haltung ein. Die Vorderbeine werden weit nach den Seiten abgestreckt. Auf ihnen und dem Leibende stützt sich der Vorderkörper, der gleich den Ober- und Unterschenkeln frei in der Luft gehalten wird. Das freigelegte Herz pulsiert 14 mal in der Minute.

$12^h 22'$. Tetanus.

12^h 45′. Das Herzblut erwies sich frei von Methämoglobin und Hämatin. Nach 24 Stunden ließ es Methämoglobin und nach Zusatz von Schwefelammonium Hämochromogen erkennen.

Anders als bei Fröschen verläuft die Vergiftung bei Kaninchen. Sie jäh zu erzeugen gelingt nicht, wenn man das 2, 4, 6-Trinitrotoluol — was für die folgenden Versuche allein verwendet wurde — in Wasser verrieben vom Magen, Unterhautgewebe oder Rektum aus einführt. Aber selbst wenn man es in Azeton oder Benzin gelöst beibringt, treten die charakteristischen Veränderungen immer erst nach einer nach Stunden zählenden Inkubationszeit auf. Mir lag hauptsächlich daran, durch wiederholte Beibringung relativ kleiner Mengen erkennen zu können, ob, wie und in welchem Umfange das Tier so reagiert, daß eventuell Schlüsse auf eine Entstehungsmöglichkeit einer Betriebsvergiftung bei Menschen gezogen werden könnten. Es zeigte sich, daß die einmalige Beibringung von 0,4 g bzw. 0,5 g Trinitrotoluol ohne erkennbare toxische Symptome überstanden wird. Das Tier bleibt am Leben.

Beibringung von 0,4 g Trinitrotoluol.

14. IX. 1908. Einem starken Kaninchen werden etwa **0,4** g Trinitrotoluol in den Magen gebracht.

15. IX. Es wurde viel rotbrauner Harn entleert.

16. IX. Das Tier frißt wie ein normales.

22. IX. Keinerlei Störung, kein brauner Harn.

Beibringung von 0,5 g Trinitrotoluol.

22. XI. 1908. Großes Kaninchen erhält etwa **0,5** g Trinitrotoluol per os. Am Nachmittag bestehen offenbar Leibschmerzen. Das Tier zieht von Zeit zu Zeit den Leib ein und hebt dabei den Körper auf den Hinterläufen. Weicher Kot wird auch noch in den nächsten Tagen entleert.

28. XI. Es bestehen keine erkennbaren Störungen mehr.

7. VII. 1908. Kaninchen (730 g) verschluckt **0,5** g Trinitrotoluol. Es wurde vom 7.—29. Juli beobachtet. Drei Tage lang nach der Beibringung des Giftes war der Harn rotbraun gefärbt und der Kot weich. Im übrigen zeigten sich, während dieser Beobachtungszeit, keine Befindensstörungen.

Eine einmalige Menge von 0,9 g ist als tödliche anzusehen. Der Tod erfolgt nach einigen Tagen unter Symptomen, die mit den bisher angegebenen übereinstimmen, aber auch Neues aufweisen. Nur einmal sah ich ein Tier schon nach kaum 24 Stunden und schon nach einer Dosis von 0,7 g Trinitrotoluol zugrunde gehen.

Gesamtmenge 0,9 g Trinitrotoluol.

21. VII. 1908. Einem großen Kaninchen werden um 3^h 15′ **0,9** g Trinitrotoluol in den Magen gebracht. Um 4^h wiederholtes leeres Kauen,

wie man es sonst bei diesen Tieren beobachtet, wenn sie auch bitteres verschluckt haben. Am nächsten Tage wird wiederholt brauner Harn entleert. Das Tier verhält sich auch in bezug auf die Futteraufnahme scheinbar normal. Am Vormittag des 3. Tages wird viel Harn gelassen. Am Nachmittag zeigt sich eine allgemeine Schwäche. Futter wird nicht mehr berührt. Der Kopf sinkt bei dem unbeweglich im Käfig sitzenden Tiere von Zeit zu Zeit herab. Am 4. Tage wird das Tier tot gefunden.

Bei der Obduktion fanden sich die Brustmuskeln bräunlich-gelb gefärbt, die Lungen auffallend blaßgelblich. Im rechten unteren Lappen zwei Blutungen. Herzblut braun, schokoladenfarben, frei von Methämoglobin aber nach der Reduktion ausgesprochen das Spektrum des Hämochromogens liefernd. Die Serosa des Darms war gelb gefärbt, ebenso wie die innere Bauchfläche. In der Blase bluthaltiger Harn, der sich gleichfalls als hämatinhaltig erwies.

Beibringung von 1,2 g Trinitrotoluol.

9. XI. 1909. Einführung von **0,5 g** Trinitrotoluol in den Magen eines Kaninchens. Nach 12 Stunden wird ein braunroter, blutfreier Harn entleert. Befindensstörungen nicht erkennbar. Am 11. XI. ist der Kot weich geworden. Erneute Beibringung von **0,5 g** Trinitrotoluol und von **0,2 g** am 12. XI. Am 5. Tag erkennt man noch keine Erkrankung, wohl aber tags darauf. Das Tier liegt platt auf dem Bauch, kann sich nicht auf den Beinen halten. Am 15. XI. wird es tot gefunden. In der Blase findet sich brauner Harn, der frei von Methämoglobin ist, aber nach der Reduktion das Spektrum des Hämochromogens liefert.

Beibringung von 1,5 g Trinitrotoluol.

10. VII. 1908. Die Einführung von **0,5 g** Trinitrotoluol hat in den nächsten 24 Stunden bis auf die Entleerung von braunem Harn keine sichtbaren Folgen. Am 3. Tage tritt etwas Durchfall ein. Futteraufnahme normal. Am 4. Tage werden wieder **0,5 g** des Giftes beigebracht. Der aus der Blase ausgedrückte Harn ist braun und blutfrei. Am 6. Tage erneute Beibringung von **0,5 g**. Hierbei scheinen einige Partikel Trinitrotoluol in die Luftwege geraten zu sein, denn das Tier hustete wiederholt und die Atmung war beschleunigt. In den nächsten Tagen — bis zum 18. nach der ersten Vergiftung — wurde nichts krankhaftes beobachtet. Am 29. VII., also am 19. Tage, wurde das Tier tot gefunden. Die Sektion ergab außer der Braunfärbung innerer Organe Eiter in der linken Lunge und an der Pleura.

Wurden, wie im folgenden Versuche, die 1,5 g Trinitrotoluol in nur zwei Malen, zu 1 g und 0,5 g verabfolgt, so war die Verlaufsdauer der Vergiftung kürzer.

29. VI. 1908. Es werden einem Kaninchen (920 g Gewicht) **0,5 g** Trinitrotoluol in den Magen gebracht und nach 24 Stunden erneut **1 g**. Am 1. VII. keine Befindensänderung erkennbar. Am 2. VII. wird ein pflaumenbrühartiger Harn entleert. Futteraufnahme verweigert. Am 4. VII.

wird Blut aus der Halsvene entnommen. Es hat eine ausgesprochene braune Färbung, ist methämoglobinfrei, liefert aber das Spektrum des Hämochromogens. Am 5. VII. wird das Tier tot gefunden. Bei der Obduktion zeigt sich eine Braunfärbung der Muskeln, der Lunge, des Blutes usw. Leber und Niere blutüberfüllt.

Weitere Versuche zielten darauf hin festzustellen, welche Gesamtmenge Trinitrotoluol bis zum Tode des Tieres eingeführt werden könnte. Hierbei mußte nach den vorgängigen Erfahrungen darauf Bedacht genommen werden, die Einzeldosis nicht über ein $^1/_2$ g hinausgehen zu lassen.

Beibringung von 3 g Trinitrotoluol.

17. V. 1920. Ein mittelgroßes Kaninchen verschluckt 0,5 g feinst verriebenen Trinitrotoluols in wässriger Aufschwemmung. Nach 5 Stunden werden bei scheinbarem Gesundsein 15 ccm rotbraunen Harns entleert, der frei von Blut, Eiweiß und Gallenfarbstoff ist. Nach 1 Tage hat sich das Verhalten des Tieres nicht geändert. Der Harn hat die gleiche Beschaffenheit. Die Haare, die mit ihm in Berührung gekommen sind, erscheinen bräunlich mit einem rötlichen Anhauch. Wieder werden 0,5 g Trinitrotoluol beigebracht. Am 3. Tag wird Futter nicht aufgenommen. Das Tier hockt meistens unbeweglich. Kotentleerung reichlich. Am Nachmittag wird ein fast blutroter, aber blutfreier Harn entleert, der sich von dem vor Tagen gelassenen nachweislich nicht unterscheidet. Weitere Beibringungen von je 0,5 g Trinitrotoluol erfolgten am 4. und 5. und von 0,6 g am 6. Tage. Am 4. Tage hatte der Harn ein grünlich-braunes Aussehen, war aber frei von Gallenfarbstoff. Am 6. Tage wurde Futter aufgenommen. Am 7. Tage (23. V.) wurde das Tier tot gefunden.

Die Sektion ergab in der Blase wenig Harn, der ein durchaus normales Aussehen hatte. Der Dünndarm war in seiner Wand bis zur Serosa gelblich-braun gefärbt. Das Blut war frei von Methämoglobin, gab aber nach Zusatz von Schwefelammonium das zweistreifige Spektrum des Hämochromogens. »Leber und Nieren wurden in Alkohol gehärtet, Gefrierschnitte nach Extraktion des Alkohols in 10%igem Formalin gemacht und mit Hämalaun-Eosin gefärbt[1]). Die Leberstruktur als Ganzes ist unversehrt. Viele Leberzellen zeigen in Kern und Zelleib keine Abweichungen. An einer Anzahl von Stellen innerhalb der Läppchen, im Ganzen nicht sehr häufig, aber doch auf allen Schnitten zu sehen, sind Ansammlungen von polymorphkernigen Leukocyten. Sie finden sich sowohl im Innern der Blutkapillaren zwischen den Leberzellbalken, wie auch im Innern von Leberzellen; freilich lassen diese Epithelien besondere Abweichungen am Kern oder Protoplasma vermissen. Immerhin läßt sich aus dem Befunde ableiten, daß in diesen Gebieten der Läppchen eine positiv chemotaktisch auf die polymorphkernigen Leukocyten wirkende Giftschädigung der Epithelzellen besteht. Sie ist wohl wahrscheinlich als direkte Alteration aufzufassen. An und für sich wäre sie natürlich auch nach primärer Gefäßschädigung denkbar.

1) Die Untersuchung wurde von Herrn Professor Pick ausgeführt.

Das Parenchym der Nieren zeigt in Rinde und Mark keine besondere Abweichung. Wegen der vollständigen Extraktion des Blutfarbstoffs sind Angaben über Blutfarbstoffinfarkte nicht zu machen.«

b) Das Schicksal des Trinitrotoluols im Tierkörper.

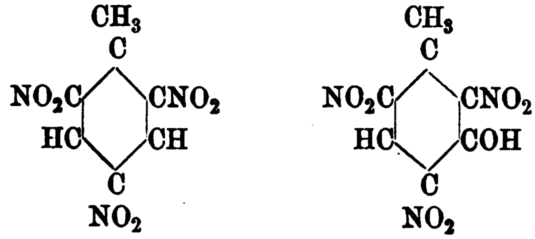
Die nach der Vergiftung mit Trinitrotoluol an Tieren auftretenden Veränderungen decken sich, soweit erkennbar, wie weiterhin noch zu erweisen sein wird, mit den am Menschen beobachteten. Es ist deswegen anzunehmen, daß das chemische Verhalten dieser Substanz in beiden Wirkungssphären das gleiche sein wird. In erster Reihe leitet hierbei die Feststellung, daß sich aus ihr ein brauner bzw. rötlichbrauner Farbstoff bildet, der die damit in Berührung kommenden Haare und innerlichen weichen Körpergewebe echt färbt und — als am meisten auffallendes Symptom — schon einige Stunden nach der Vergiftung dem Harn das geschilderte braune Aussehen verleiht. Es kann hier gleich bemerkt werden, daß der Mensch sich in dieser Beziehung wie das Tier verhält. Bei solchen, die in einer Granatenfüllerei durch Trinitrotoluolstaub tödlich erkrankten, war der Harn dunkelbraun, die Haut und die Skleren tief gelb gefärbt. Die Dunkelfärbung des Harns schwindet bisweilen schon nach weniger als 24 Stunden, hält dagegen in anderen Fällen auch nach dem Aufhören mit der Arbeit noch eine Zeit lang an. Hierfür kann als Grund eine größere in das Individuum gelangte Giftmenge bzw. eine langsamere Umwandlung angenommen werden.

Die Umwandlung von Polynitroverbindungen in braune Farbstoffe im Organismus könnte sich vollziehen:

1. Über Nitrophenole, 2. über Amine, 3. über Aminophenole,

also durch Oxydations- oder Reduktionsvorgänge.

In dem mit dem Harn abgeschiedenen Farbstoff ließen sich keine Aminogruppen nachweisen, so daß hiernach eine Reduktion des Trinitrotoluols zu Nitroamino- oder Polyaminobenzolen oder Azoverbindungen nicht angenommen werden konnte. Es handelt sich in erster Reihe um einen Oxydationsvorgang. Ein o- oder p-ständiger Wasserstoff wird oxydiert:



Trinitrotoluol Trinitrokresol

Trinitrokresol findet sich in dem braunen Harn. Es läßt sich durch Schütteln mit Äther daraus gewinnen. Die Lösung sowie auch der Harn selbst färben direkt Seide und Baumwolle bräunlich-gelb. Die Färbungen sind kochecht. Steht das Ätherextrakt einige Zeit im Lichte, so färbt sich der Äther violett. Er zeigt keine spektrale Besonderheit. 1, 3, 5-Trinitrobenzol, das bei der Oxydation des 2, 4, 6-Trinitrotoluol mit Salpetersäure bei 180° C entsteht, bildet sich — soweit die Befunde dies beurteilen ließen — nicht im Körper.

Bei allen drei genannten Umwandlungsmöglichkeiten könnte noch eine Weiteroxydation bzw. Kondensation unter Abspaltung von Ammoniak und Wasser zu komplizierten Farbstoffen in Frage kommen. Ob das die inneren Gewebe der Tiere braun färbende Produkt hierher gehört, vermochte ich nicht zu entscheiden.

Daß Trinitrotoluol verhältnismäßig leicht der Oxydation unterliegt, ist erwiesen worden. Es geschieht dies z. B. schon durch das Sonnenlicht. Ultraviolette Strahlen sind in dieser Beziehung wirksamer als Strahlen von größerer Wellenlänge. Ein bräunliches Oxydationsprodukt befindet sich schon an den Hälsen der Flaschen, in denen die Substanz aufbewahrt wird.

Behandelt man eine alkoholische Lösung von Trinitrotoluol mit Natriumbikarbonat, so entstehen Farbenveränderungen von Violett zu Purpur bis zu Tiefrot, und mit Kalilauge Braunfärbung.

Unverändertes Trinitrotoluol enthielt weder der Harn noch das Blut. Trockene Äther- und Azetonextrakte beider waren nicht zur Entzündung zu bringen. Auch die für die sechs isomeren Trinitrotoluole angegebenen Färbungen mit Azeton und Ammoniak traten nicht ein. Es färben sich z. B. 2, 4, 6-Trinitrotoluol tiefrot, die β-2, 3, 4-Verbindung grünlich-gelb, die γ-2, 4, 5-Verbindung blau, usw. Vergleichende Versuche mit Harn, dem α-Trinitrotoluol in kleinen Mengen hinzugefügt und dessen trocken gemachtes Ätherextrakt mit diesem Reagens versetzt worden war, zeigten, daß die Reaktion verwendungsfähig ist. Aus dem Kot von damit vergifteten Tieren läßt sich Trinitrotoluol extrahieren. Unverändert fand es sich dort auch bei den meisten Arbeitern.

Was vom Trinitrotoluol nicht umgewandelt wird, geht in den Harn als gepaarte Schwefelsäure über. In dieser Verbindung wurde es durch die Webstersche Reaktion nachgewiesen. Gleiche Mengen von Harn und einer 20%igen Schwefelsäure (12,5 : 12,5 ccm) werden mit Äther (10 ccm) geschüttelt, die Ätherlösung mit Wasser (25 ccm) gewaschen und der Äther mit 5 ccm einer 5%igen alkoholischen Kaliumhydroxydlösung versetzt. Bei Anwesenheit von Trinitrotoluol tritt sofort Purpurfärbung auf, die jedoch bald in Braun übergeht.

c) Das Verhalten des Blutes bei der Trinitrotoluolvergiftung. Hämatinbildung im lebenden Blut.

Das Blut vergifteter Tiere erscheint misfarbig braun. Es sind die gleichen Umwandlungsprodukte des Trinitrotoluols, die in ihm wie im Harn die Farbe bedingen. Durch Extraktion mit Äther läßt sich Trinitrokresol gewinnen. Trinitrotoluol als solches scheint nicht im Blute enthalten zu sein, wenigstens konnte der nach der Beseitigung des Äthers bleibende Rückstand nicht zur Entzündung gebracht werden, gab auch nicht die genannten Farbenreaktionen.

Die Braunfärbung des Blutes und der Gewebe legte natürlich zuerst die Vermutung nahe, daß irgend ein entsprechendes Umwandlungsprodukt des Blutfarbstoffs den Grund hierfür abgebe, um so mehr, als Versuche mit totem Blut, das verschieden lange Zeit, in verdünntem oder unverdünntem Zustand, der Berührung mit Trinitrotoluol ausgesetzt wurde, ergaben, daß zwar nach Verlauf von etwa 4 Stunden der Absorptionsstreifen des Methämoglobins bei

$$\lambda = 625\ \mu\mu$$

feststellbar, aber auch sofort erkennbar war, daß die hier entstandenen, spektroskopisch gerade nachweisbaren Methämoglobinmengen wegen ihrer Geringfügigkeit nicht die Ursache der Braunfärbung im lebenden Blute sein konnten. Selbst nach längerem Stehen färbte sich auf diesem Wege das tote Blut nicht braun. Methämoglobin bildet sich unter diesen Verhältnissen nur spurenhaft. Die Untersuchung des dem lebenden Tiere in verschiedenen Vergiftungszeiten entnommenen Blutes lehrt überdies, daß zu der Zeit, als das Blut bereits eine Braunfärbung angenommen hat, Methämoglobin spektroskopisch überhaupt nicht nachweisbar ist.

Es ist dafür ein anderes Blutderivat vorhanden, das auch klinisch ein ganz besonderes Interesse erregt, nämlich alkalisches Hämatin. Dies erschien bei einem durch auf einmal beigebrachte 0,7 g Trinitrotoluol nach 17 Stunden unter klonischen Zuckungen mit nur geringfügigen Atemstörungen gestorbenen Kaninchen. Der in dem Harnsammelgefäß vorhandene Harn war braun und frei von Blut, der dagegen der Blase entnommene tiefbraune war frei von Methämoglobin, enthielt aber Hämatin. Auf Zusatz von Schwefelammonium erschien das zweibandige Spektrum des Hämochromogens. Noch nach Wochen ließ dieses sich in einem trocken gewordenen und wieder gelösten Rest des blutigen Harns sichtbar machen. Dabei fehlte in der unveränderten Flüssigkeit jede spektrale Andeutung für das Vorhandensein von Blut, während die Reduktion durch

Schwefelammonium sofort einwandfrei Hämochromogen (reduziertes Hämatin) entstehen ließ. Daß ein solches Verhalten klinisch-diagnostisch einen hohen Wert hat, braucht nicht erst begründet zu werden.

Das gleiche Verhalten zeigte das noch warm untersuchte Herzblut. Es war dunkel, gerann schnell[1]), war frei von Methämoglobin, zeigte in geeigneter Verdünnung nur die beiden Oxyhämoglobinstreifen, aber nach Hinzufügen von gelbem Schwefelammonium noch prägnanter als im Harn die zwei Absorptionsstreifen des Hämochromogens:

$$\lambda = 555\ \mu\mu$$
$$\lambda = 530\ \mu\mu$$

Zu irgend einer Zeit der Vergiftung muß demnach Hämatin im Blute entstanden sein.

Ich habe — was spätere Untersucher übersahen — zuerst und wiederholt auf das Vorkommen von Hämatin im lebenden Blute bei gewissen Vergiftungen hingewiesen. Nach Vergiftung mit xanthogensauren Salzen[2]), mit Nitrobenzol[3]), mit Hydroxylamin[4]) ließ sich dieses Blutfarbstoffprodukt bei Tieren erweisen, und bei einem durch chlorsaures Kalium vergifteten Menschen fand sich Methämoglobin im Blute und Hämatin im Harn[5]). Bei zwei unter den Erscheinungen der Methämoglobinämie vergifteten kleinen Kindern wies ich letzthin im Blute Methämoglobin neben Hämatin nach. Die Vergiftung war dadurch erfolgt, daß die Kinder auf Wäsche lagen, die viele große schwarze Stempel besaß. Aus ihnen wurde ein Blutgift durch die Haut resorbiert.

Das Hämatin ist meiner Ansicht nach im lebenden Blute gewöhnlich nicht ein primäres Zersetzungsprodukt des Hämoglobins, sondern hat als Vorläufer das Methämoglobin. Nach meinen Feststellungen läßt sich das letztere in das erstere durch eine höhere Temperatur überführen[6]). Bei der Trinitrotoluolvergiftung von Tieren ist in vorgerückteren Stadien Methämoglobin spektroskopisch nicht nachweisbar, was nach dem Gesagten nicht ausschließt, daß es während des protrahierten Vergiftungsverlaufes vorhanden gewesen ist und

---

1) Nach einigen Stunden wies das in einer Schale stehende flüssige Blut bzw. die Coagula grünliche Streifen auf.

2) L. Lewin, Arch. f. path. Anat. 1879, Bd. 76.

3) Derselbe, Ebenda 1879, Bd. 76, S. 443.

4) Derselbe, Arch. f. exper. Path. u. Pharmak. Bd. 25, S. 317.

5) Derselbe, Zentralbl. f. med. Wissensch. 1887, Nr. 20 und Lehrbuch der Toxikologie, 2. Aufl., S. 98.

6) Zentralbl. f. med. Wissensch., a. a. O. — Dieses Archiv 1889, Bd. 25, S. 311.

entweder eine Rückbildung erfahren hat oder in Hämatin überging. Die Hämatinämie ist nicht stark. Wäre sie es, so würde der Absorptionsstreifen des alkalischen Hämatins — $\lambda = 616\ \mu\mu$ — sichtbar geworden sein. Ich habe wiederholt vergebens nach ihm gesucht. Auch spektrographisch zeichnete er sich nicht in die Platte ein.

Die Angabe liegt vor, daß bei Trinitrotoluolarbeitern gewöhnlich Methämoglobin nachweisbar sei[1]). Die Zahl der roten Blutkörperchen war bei zwei ohne Ikterus gestorbenen auf 1 Million pro Kubikmillimeter gesunken.

3. Symptome und Verlauf der Allgemeinvergiftung durch Trinitrotoluol bei seiner Verarbeitung.

Die Darstellung und die technische Verwendung des Trinitrotoluols für Sprenggeschosse hat während des Krieges viele Menschen gesundheitlich geschädigt oder auch tödlich vergiftet. Schon im Jahre 1907 wurde berichtet, was nicht genügend bekannt geworden ist, daß in der Nitrotoluolabteilung einer Sprengstoffabrik eine Anzahl von Arbeitern durch diesen Stoff vergiftet und zwei nur kurze Zeit beschäftigte dadurch gestorben seien.

Ich kann hier sogleich zum Ausdruck bringen, daß die mehrfach geäußerte Meinung, daß die Giftwirkungen des Trinitrotoluols nur durch ein verunreinigtes technisches Produkt entständen, unrichtig ist. Ich habe durch völlig reines 2, 4, 6-Trinitrotoluol die gleichen Wirkungen wie durch ein unreines, für Granatenfüllungen verwendetes Präparat entstehen sehen. Möglich ist es jedoch, daß jene Trinitrotoluolprodukte, die beim Pressen ein dunkles Öl abscheiden[2]) in der Qualität der Giftwirkungen nicht ganz mit derjenigen reinen Trinitrotoluols übereinstimmen. Hier könnten anderweitige aromatische Nitroprodukte in Frage kommen[3]). Das angeblich im unreinen Trinitrotoluol vorkommende Tetranitromethan kann in bezug auf die Symptomatologie ausgeschlossen werden, da ich keinen Vergiftungsfall kenne, in dem dessen besonders auffällige, die Luftwege reizende Wirkungen erkennbar waren. Desgleichen kommen die im unreinen Trinitrotoluol nachgewiesenen Spuren von Dinitrobenzol nosologisch nicht in Frage.

---

1) Lancet, a. a. O.

2) van Duin, Chem. Weekbl. Vol. 16, S. 202. — Chemisches Zentralbl. 1919, Bd. 90.

3) Werkleute eines Füllwerkes von Granaten behaupteten während des Krieges, daß ein von den Höchster Farbwerken geliefertes, stark und eigenartig riechendes dunkles Trinitrotoluol besonders sicher Erkrankungen veranlaßt habe.

Wie so überaus häufig bei Betriebsgiften tritt auch bei den mit Trinitrotoluol Arbeitenden das Eigentümliche zutage, daß Vergiftung nicht alle, auch nicht einmal den übergroßen Teil derselben, sondern nur eine Minorität trifft, während selbst dem Gifteinfluß stark Exponierte scheinbar davon frei bleiben. Es scheint auch hier eine besondere, in der zeitlichen Konstitution des Individuums gelegene Empfindlichkeit für das Gift zu geben und besonders Jugendliche der Vergiftungsgefahr sehr ausgesetzt zu sein[1]). Dies trat in englischen Munitionsfabriken so überzeugend zutage, daß man Individuen unter 18 Jahren als Arbeiter nicht zuließ. Die Feststellung der höheren Disposition zu Erkrankungen bezog sich freilich in der Hauptsache auf das Erscheinen der noch zu besprechenden Gelbsucht. Es ist aber nicht ausgeschlossen, daß ein Teil der angeblich gegen das Gift Toleranten an anderen Körperorganen als der Leber weniger deutlich zutage tretende, während ihrer Gesamtarbeitszeit latente und am Arbeiten noch nicht hindernde krankhafte Störungen besessen haben, die sich leichter ausglichen, als dies erfahrungsgemäß bei Lebererkrankungen stattzufinden pflegt. Dies darf besonders deswegen angenommen werden, weil das Blut durch Trinitrotoluol krankhaft verändert und deswegen in einem gewissen Umfang für Gewebe ernährungsuntüchtig wird. Darauf deuten Angaben aus deutschen Granatenfüllwerken hin. In solchen fand man, freilich in einer Zeit, in der die Schutzvorrichtungen noch nicht gut waren, eine allgemein hohe Erkrankungszahl, die beträchtlich sank, jedoch an sich noch immer hoch war, nachdem Verbesserungen in dieser Beziehung angebracht worden waren. Aber es liegen auch Beobachtungen vor, aus denen hervorgeht, daß trotz einwandfreier Arbeitshygiene Vergiftung und Tod bei einzelnen Individuen eintraten, die sogar nicht einmal in Räumen arbeiteten, in denen vorzugsweise Staub und Dämpfe von Trinitrotoluol reichlich vorhanden waren.

Die Mortalität ist bei jugendlichen Vergifteten ganz besonders hoch. Von elf solchen starben acht, mithin 72 %. Den größten Teil der Vergiftungen — etwa 83 % — sah man zwischen der fünften und sechzehnten Arbeitswoche eintreten. Von 105 ikterisch Gewordenen hatte keiner weniger als 4 Monate gearbeitet. Erkrankungen vor der vierten Woche sind selten. Der Tod erfolgt ausnahmsweise etwa 2—6 Wochen, meistens 3—4 Monate nach der Feststellung der ersten Vergiftungssymptome. Es kommt auch eine Art von Vergiftung vor, die ich als Spätwirkung bezeichnet habe, daß nämlich Ikterus sich 7 Wochen

1) Lancet 1916, 16. Dezember, S. 1021 und 1026.

nach dem gänzlichen Fortbleiben von der Arbeit mit Trinitrotoluol einstellte und schnell zum Tode führte. In dem freien Intervall fühlte sich der Vergiftete vollkommen wohl. Der Grund für diese auffällige Inkubation, die ja auch in einer gewissen Weise in Tierversuchen zutage tritt, wird wohl weniger in einer trägen Aufspeicherung des Giftes im Körper, als in einer individuell verlangsamten Ausbildung von schlimmen Veränderungen innerer Organe, vor allem der Leber, liegen. Eine solche Spätwirkung habe ich vom Kohlenoxyd beschrieben, wo an Aufspeicherung nicht gedacht werden kann.

Die Verlaufsarten der Vergiftung wiesen — wie nicht anders zu erwarten — Verschiedenheiten auf. Die meisten der bei Menschen beobachteten Symptome zeigt der Tierversuch nicht. Es ist deswegen geboten, sie auch nach den zu meiner Kenntnis gekommenen Vorkommnissen zu schildern.

Der größte Teil aller Vergifteten bekommt im Beginn der Erkrankung Störungen seitens des Magen-Darmkanals: Übelkeit, mangelhaften Appetit, stark belegte Zunge und Erbrechen. Es kann die Unmöglichkeit bestehen, die Nahrung bei sich zu behalten. Die Nahrungsaufnahme kann durch eine hochgradige Empfindlichkeit des Magens erschwert sein und infolgedessen auch ein erheblicher Schwächezustand und allgemeine Mattigkeit eintreten. Magen- bzw. Abdominalschmerzen sind fast konstant. Ich erinnere daran, daß meine Versuchstiere durch ihr Verhalten das Bestehen von Leibschmerzen immer durch zeitweiliges Plattaufliegen auf dem Käfigboden erkennen ließen. Das gleiche erzeugen im Darm auch andere gewebsreizende Stoffe. Man hat diesen Abdominalschmerz als wichtig für die differentielle Diagnose der Trinitrotoluolvergiftung ansehen wollen, was wohl nicht angängig ist. Mit den gastrointestinalen Schmerzen verbindet sich bei manchen eine ausgesprochene Darmauftreibung durch Flatulenz. Während bei Tieren nach wiederholter Vergiftung reichliche ungeformte Stühle konstant sind, ist bei Menschen Verstopfung ein fast ständiges Symptom.

Fieber kann nach 2—4 Wochen vorhanden sein, aber auch fehlen. Sein Eintritt wird wohl im Zusammenhang mit umfangreicheren materiellen Veränderungen in der Leber stehen.

Bei manchen Vergifteten bestehen Gesichtsblässe und aschgraue Verfärbung der Lippen, ja sogar ausgesprochene Cyanose der Lippen und Zunge. Es ist wahrscheinlich, daß diese Symptome mit der Blutveränderung, vor allem mit einer Methämoglobinämie in einem ursächlichen Zusammenhang stehen.

Das Herz kann leiden. Verlangsamung seiner Arbeit bis zu Herzschwäche sind nach mehrmonatlicher Arbeit mit dem Gifte bei vielen

beobachtet worden, desgleichen Atembeschwerden auch höheren Grades, die sich jedoch in der Bettlage besserten.

Wie im Tierversuch erschien auch bei Menschen der Harn »gelblichgrau« oder dunkelbraun. Er enthielt bei einem Vergifteten Eiterkörperchen, Fetttröpfchen und Zylinder, gelegentlich auch Eiweiß und Zucker.

Die größte Bedeutung in der Symptomatologie dieser Vergiftung kommt der Gelbsucht zu. In einigen Beobachtungsreihen englischer Fabriken wird ihr Vorkommen als selten im Vergleich zu der Zahl der betreffenden Giftarbeiter bezeichnet, während sie in anderen häufig festgestellt wurde. Sie kann auch bei Menschen, die durch das Gift zugrunde gingen, ganz fehlen. Sie erscheint oft plötzlich ohne vorherige körperliche Warnung, bisweilen eingeleitet von Kopfschmerzen, einem schlechten Pulse und grauer Hautverfärbung, selten vor der 4. Arbeitswoche, und kann sich nur oder besonders auffällig an den Konjunktiven, oder an der ganzen Hautdecke bemerkbar machen. Bisweilen ist sie das erste Krankheitszeichen. Während des ikterischen Zustandes werden bei Einzelnen Schmerzen rechts unter den Rippenbogen empfunden.

Ascites bildet sich wahrscheinlich infolge von Lebererkrankung bei einigen Vergifteten aus. Sie scheint, wenn auch nicht allein, so doch nicht unwesentlich an dem tödlichen Ausgang beteiligt zu sein.

Es gelingt auch bei Tieren, die akut mit einer großen einmaligen Dosis Trinitrotoluol vergiftet wurden, Veränderungen schon nach 24 Stunden zu erzeugen. Das bereits wegen seines Blutbefundes erwähnte Tier, das nach Beibringung von 0,7 g des Giftes nach 17 Stunden gestorben war, zeigte derartiges.

Die von Herrn Professor Pick bald nach dem Tode des Tieres untersuchte, in Formalin gehärtete Leber, zeigte in Gefrier- und Paraffinschnitten folgendes: Zentralvene und die kleinen portalen Äste in den interlobulären Bindegewebssträngen sind stark blutgefüllt, ebenso besteht auch meist eine gute Füllung der Blutkapillaren innerhalb der Läppchen. Leberzellen und Kerne lassen an den mit Hämalauneosin gefärbten Schnitten keine Abweichungen, keine Kernschädigungen oder Nekrosen erkennen. Dagegen erscheint innerhalb der Leberzellen eine Einlagerung von feinkörnigem Fett. Fast alle Zellen sind davon betroffen. Die feinen Fetttröpfchen sind meist in der dem Blutkapillarendothel zugewandten Grenzzone der Epithelien angeordnet. Zusammenschluß zu größeren Fetttröpfchen fehlt.

Wie nicht anders zu erwarten ist, stellt sich das Bild der Leberveränderungen bei Menschen, in die in viel längerer Zeit viel größere Mengen von Trinitrotoluol bei der Arbeit damit eingedrungen sind, anders dar als bei Tieren, die verhältnismäßig schnell dem

Gifte unterliegen. Während des Lebens ließ sich gelegentlich bei einem Vergifteten durch die gewöhnlichen Untersuchungsmethoden kein abnormer Leberbefund, z. B. keine Vergrößerung erweisen, obschon Ikterus bestand. Dies schließt natürlich nicht aus, daß trotzdem Veränderungen da waren, die sich durch die Untersuchung nicht zu erkennen gaben.

In Fällen, die zur Obduktion kamen, wurden solche gefunden. In einem zu meiner Kenntnis gelangten fand sich bei einer Frau, die in einem Füllwerk von Granaten täglich ausfegen, dabei den Trinitrotoluolstaub hatte aufnehmen müssen und zugrunde gegangen war, eine Atrophie der Leber. Die Maße waren: 21 : 13 : 5. Außen war sie derb und glatt, in der Tiefe höckerig anzufühlen. Die Schnittflächen waren uneben. Das Gewebe erschien gallertiggrau, streifig. Es ließ inselartig gelagerte, gesättigt gelbe, aus Fetttröpfchen bestehende Flecken mit noch erkennbarer Läppchenzeichnung zwischen sich. Der Befund wurde als akute gelbe Leberatrophie bezeichnet. Eine solche stellte man in englischen Berichten fest. Die Leber von Trinitrotoluol-Arbeitern war um die Hälfte verkleinert. Hier fand man bei der mikroskopischen Untersuchung, daß ein großer Teil des Lebergewebes völlig untergegangen und fibröses Gewebe proliferiert war.

Auch die Nieren können krank werden. Bei dem durch 0,7 g Trinitrotoluol leberkrank gewordenen und nach 17 Stunden verendeten Kaninchen trat dies zutage.

In einer Reihe von Rindenkanälchen, vor allem aber zahlreich in den geraden Kanälchen der Pyramiden fanden sich meist hyaline, selten körnige Zylinder von den Eigenschaften des Blutfarbstoffs. Die Körnchen waren, wo sie den Zylinder zusammensetzten, kuglig dicht geballt. Es hatte mithin eine Ausscheidung von Blut stattgefunden. Ich gab schon an, daß der Harn des Tieres spektroskopisch als bluthaltig erwiesen wurde.

Beim Menschen fanden sich Vergrößerung, Blutüberfüllung und ikterische Färbung der Nieren. Trübe Schwellung und »fettige Degeneration« in den Tubulis ergab die mikroskopische Untersuchung. In dem einer Trinitrotoluolleiche entnommenen Harn fanden sich Eiterkörnchen, Fetttröpfchen und Nierenzylinder. Es ist natürlich, daß Trinitrotoluol oder sein Umwandlungsprodukt, als örtliche Reizmittel, wie in anderen Organen so auch in den Nieren eine starke Reizwirkung äußert, von der auch die während des Lebens bei Arbeitern beobachtete Albuminurie abzuleiten ist.

Es gibt Verlaufsarten dieser Vergiftung, die aus dem Rahmen des Gewöhnlichen heraustreten. So können z. B. die geschilderten gastrischen Symptome einsetzen, eine Zeit lang bestehen bleiben und dann einer zunehmenden Besserung des Allgemeinbefindens und der Brechneigung bei noch fortbestehendem Ikterus Platz machen. Plötz-

lich stellt sich dann aber eine starke psychische und motorische Erregung von 1—3 Tagen Dauer mit Schreien usw. ein, das Erbrechen erscheint wieder und Apathie, Benommensein oder Bewußtlosigkeit und Zuckungen leiten den Tod ein. Dieses plötzliche Einsetzen von Delirien und Koma ist nicht selten. In anderen Fällen kann nur eine Teilnahmlosigkeit nach längerem Bestehen von intestinalen Symptomen sich einstellen.

Vereinzelt begann das Vergiftungsleiden wie eine akut einsetzende Influenza. Es kamen Blutungen vor aus Nase und Mund, Schwellungen am Gaumen sowie Petechien im Gesicht, am Hals und den Armen. Bei der Obduktion fand sich eine Schrumpfleber. Eine solche kann ganz fehlen, nachdem der Vergiftete während des Lebens schwer anämisch ausgesehen und Blutveränderungen aufgewiesen hatte. So wie schon während des Lebens Blutungen an der Haut vorkommen, so sieht man sie gelegentlich dort und an inneren Organen, am Endokard, Perikard usw. an der Leiche.

* * *

Die durch Trinitrotoluol bei Tieren und Menschen hervorgerufenen krankhaften Veränderungen bauen sich — soweit die vorstehenden Ergebnisse einen solchen Schluß gestatten — ihrer Ursache nach auf zwei Eigenschaften auf: Ihm kommen gewebsreizende Wirkungen zu. Dafür sprechen die bei Menschen beobachteten Störungen in dem Gewebsleben der Haut, die in ziemlich weitem Umfange, je nach der Dauer, der Innigkeit der Berührung und der individuellen Empfindlichkeit sich ausbilden. Es erfordert keinen Zwang, anzunehmen, daß auch überall da, wo es in noch unverändertem Zustande innere Organe berührt, es das gleiche in irgendeinem Umfang zustande bringen kann, z. B. im Verdauungskanal. Dafür sprechen die geschilderten Symptome. Man könnte aber auch noch weiter annehmen, daß es in jeder Lösungsform, wässriger oder öliger, nach dem Übergange in die Säftebahnen und ehe es noch weiteren Wandlungen — Übergang in eine gepaarte Verbindung oder in ein Kresol — unterliegt, seine Reizwirkung an entfernteren Organen, z. B. der Leber, auszuüben vermag. Wahrscheinlich wird jedoch schon auf dem Wege dahin die teilweise Umwandlung in Trinitrokresol sich vollziehen. Damit wird der gewebsreizende Einfluß nicht aufgehoben, da er auch von diesem Stoff ausgeübt wird. In einem Selbstversuch wurden nach Einnehmen von 1 g Trinitro-m-Kresol Durchfälle und Albuminurie beobachtet, die eindeutig genug auf eine solche Reizfähigkeit hin-

weisen. Es wäre denkbar, daß auf diese Weise, nach häufigem Eindringen des Giftes in den Körper, entferntere Organe, wie Leber und Nieren seinem Einflusse in irgendeinem Umfange unterlägen. Tierversuche lehrten, daß Kresole nicht nur lokal sondern auch resorptiv Zellschädigung an diesen und anderen Organen veranlassen können: parenchymatöse Degeneration bis zum Zellzerfall. An der Leber sind die Stellen totalen Zerfalles nicht von den Veränderungen zu unterscheiden, die man bei akuter gelber Leberatrophie findet. Man fand u. a. eine parenchymatöse Hepatitis, die alle Grade von der leichten parenchymatösen Trübung bis zur ausgedehnten Nekrose umfassen kann[1]).

In ähnlicher Weise können einige andere Nitro- und Amidoverbindungen und vor allem mancher anorganische Vergiftungskörper wirken. Die kumulativen Wirkungen chemischer Reize, die meiner Auffassung nach sehr viele verschiedenartige Reizqualitäten umfassen, sind erst für eine verhältnismäßig kleine Zahl von Stoffen erfahrungsmäßig bei Arbeitern in Betrieben erkannt worden. Ihre an einzelnen Organen zutagetretenden Folgen ähneln nicht selten so sehr den Zuständen solcher Organe bei gewissen »idiopathischen« Erkrankungen, daß man auch in den letzteren Fällen an das wirkende Vorhandensein und Sichneuerzeugen von chemischen Reizstoffen denken muß, die irgendwelchen Zerfallsvorgängen ihr erstes Entstehen zu verdanken haben.

Für die endliche Gestaltung der chronischen Trinitrotoluolvergiftung sind ferner die Veränderungen im Blute bedeutungsvoll. Das sicher erwiesene Vorhandensein von Hämatin in ihm und die Minderung der Zahl der roten Blutkörperchen kann nicht als nebensächlich angesehen werden. Es läßt sich vorläufig noch nicht ausmachen, ob die Blutveränderung oder die Schädigung der Leberzellen das Primäre darstellt. Mir will scheinen, als ob der Ikterus bei der Trinitrotoluolvergiftung von der Blutveränderung abzuleiten ist. Für eine solche Annahme sprächen die analogen Vorgänge, die sich nach Einführung anderer Blutgifte, zumal der primär methämoglobin- und dann weiter hämatinbildenden, im Körper abspielen. In den Vergiftungsversuchen mit Kresolen[2]) ist leider das Blut der Tiere nicht spektroskopisch untersucht worden, obschon im Blute der Pfortader »braune Körnchen« und in der Umgebung der Pfortader eine zarte Imbibition »mit bräunlichem Blutfarbstoff« gefunden wurde.

1) Wandel, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1907, Bd. 56, S. 175.

2) Derselbe, a. a. O.

Allein das Spektroskop gibt über die Qualität dieses Farbstoffs Aufklärung.

Es wird in Zukunft notwendig sein, nicht nur bei Kresol- und Lysolvergiftungen sondern auch bei Leberleiden mit Ikterus, Blutuntersuchungen möglichst frühzeitig vorzunehmen, um das eventuelle Vorhandensein jener Blutfarbstoffe, vor allem von Hämatin, festzustellen. Die dadurch gewonnenen Ergebnisse würden geeignet sein, auch darüber Aufklärung zu geben, welchen Anteil das veränderte Blut an dem Entstehen der genannten Leiden hat.

Druck von Breitkopf & Härtel in Leipzig.